



Efectividad del suplemento con micronutrientes en pacientes con tuberculosis activa en tratamiento en términos de mortalidad, progresión de la enfermedad y negativización de la prueba: Revisión sistemática/Meta-análisis.

Betty Katherin Cabrera Andrade

Trabajo de investigación para optar al título de magister en Epidemiología

Director de tesis

Herney Andrés García Perdomo. MD MSc EdD PhD.

Profesor Escuela de Salud Pública

Universidad del Valle

Escuela de Salud Pública

Santiago De Cali

2017

Con gratitud y amor a Dios quien me dio la vida para lograr muchos objetivos como este, a mi familia, madre, abuela y hermana, en especial a mi abuelo que es mi padre y tutor de todos mis triunfos

TABLA DE CONTENIDO

Lista de Tablas.....	7
Lista de Figuras	8
Glosario	14
Resumen.....	15
1. Introducción	18
2. Planteamiento del problema	20
Pregunta de Investigación:.....	23
3. Justificación.....	23
4. Marco teórico	26
4.1 Aspectos Generales de la Tuberculosis	26
4.1.1 Definición de la Tuberculosis.....	26
4.1.2 Diagnóstico de la Tuberculosis.	27
4.1.3 Tratamiento de la tuberculosis.....	28
4.1.4 Sintomatología de la Tuberculosis.	28
4.1.5 Mortalidad en tuberculosis.	29
4.2 Tuberculosis en niños	29
4.3 Relación entre la tuberculosis y la nutrición	30
4.4 Requerimientos de micronutrientes en TB activa.....	32
4.5 Micronutrientes y mortalidad en la tuberculosis.....	35
5. Estado del Arte.....	38
5.1 Magnitud del Problema: estado, demanda nutricional y energético del paciente con TB	38
5.2 Micronutrientes y mortalidad en paciente con TB	39

5.3 Micronutrientes y conversión del esputo positivo en paciente con TB	40
5.4 Micronutrientes y ganancia de peso en el paciente con TB	41
5.5 Micronutrientes, resolución y defensa en el paciente con TB	42
5.6 Conclusión de los hallazgos	43
6. Objetivos	45
7. Metodología	46
7.1 Tipo de estudio	46
7.2 Tipo de estudios incluidos	47
7.2.1 Criterios de inclusión.....	47
7.2.2 Criterios de exclusión.....	48
7.3 Intervenciones	48
7.4 Comparaciones previstas	48
7.6 Métodos de búsqueda	51
7.7 Estrategia de búsqueda	52
7.8 Idiomas a incluir	56
7.9 Selección de estudios.....	56
7.9.1 Proceso de recolección de datos	56
7.10 Riesgo de sesgo	56
8. Plan de análisis.....	65
8.1 Análisis estadístico	65
8.2 Evaluación de la heterogeneidad	66
8.3 Evaluación de sesgo de publicación	66
8.4 Medidas del efecto del tratamiento.....	67
8.5 Tratamiento de datos perdidos.....	67
8.6 Análisis de subgrupos.....	67
8.7 Análisis de sensibilidad	68

9. Consideraciones éticas	68
10. Resultados.....	70
10.1 Selección de los estudios	70
10.2 Características de los estudios incluidos	70
10.2.1 Participantes	70
10.2.2 Desenlaces medidos	70
10.2.3 Estado del VIH	71
10.2.4 Distribución geográfica de desarrollo de los estudios	72
10.2.5 Intervenciones	72
10.3 Características de los estudios excluidos.....	72
10.4 Riesgo de sesgo	73
10.4.1 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	73
10.4.2 Riesgo de sesgo entre los estudios.....	74
10.5 Resultado de las intervenciones	74
10.5.1 Intervención 1. Multivitaminas y Oligoelementos versus Placebo	74
10.5.2 Micronutrientes Individuales.....	76
10.5.2.1 Intervención 2. Vitamina A versus Placebo	76
10.5.2.2 Intervención 3. Zinc versus Placebo.....	78
10.5.2.3 Intervención 4. Vitamina A Plus Zinc versus Placebo	81
10.5.2.4 Intervención 5. Vitamina D versus Placebo	85
10.5.2.5 Intervención 6. Vitamina D Más Calcio versus Placebo	86
10.5.2.6 Intervención 7. Vitamina E y Selenio versus Placebo.....	87
10.6 Análisis Adicionales	88
11. Discusión	90
11.1 Resumen de los principales hallazgos	90
11.1.2 Suplementos de Multi- Micronutrientes versus Placebo	90

11.1.3 Suplementos de Vitamina A versus Placebo	91
11.1.4 Suplementos de Zinc versus Placebo	91
11.1.5 Suplementos de Vitamina A Plus Zinc versus Placebo	92
11.1.6 Suplementos de Vitamina D versus Placebo	95
11.1.7 Suplementos de Vitamina D más Calcio versus Placebo	96
11.1.8 Suplementos de Vitamina E y Selenio versus Placebo.....	96
11.2 Discusión de la metodología.....	97
11.2.1 Búsqueda de la literatura.	97
11.2.2 Limitaciones del estudio.....	97
11.2.3 Evaluación de las fuentes de sesgo.....	99
11.2.4 Evaluación de la heterogeneidad	100
11.3 Implicaciones del estudio.....	101
11.4 Investigación futura.....	102
12 Conclusiones	104
ANEXOS.....	170
Anexo 1. Herramienta utilizada para recolección de datos e información de	
artículos seleccionados en full texto	171
Agradecimientos.....	173
Referencias	174

Lista de Tablas

Tabla 1. Variables	49
Tabla 2. Riesgo de sesgo.....	57
Tabla 3. Generación aleatoria de la secuencia	58
Tabla 4. Ocultación de la asignación.	59
Tabla 5. Cegamiento de participantes, del personal y de evaluadores de resultados.	61
Tabla 6. Datos de resultado incompletos	61
Tabla 7. Notificación selectiva de los resultados.....	63
Tabla 8. Otros sesgos	64
Tabla 9. Características de los Estudios.....	128
Tabla 10. Características de los estudios excluidos.....	166
Tabla 11. Estudios pendientes de clasificación	167
Tabla 12. Estudios en curso.	168
Tabla 13 Composición de suplementos multi-micronutrientes en adultos	169

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama de selección de estudios	105
Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	106
Figura 3. Riesgo de sesgo: Evaluación y juicio de los autores sobre cada tema de riesgo de sesgo entre los estudios incluidos	107
Figura 4 – Mortalidad	107
Figura 5 - Conversión de esputo cuatro semanas	107
Figura 6 – Imágenes anormales en Rx de tórax	108
Figura 7 - Adherencia	108
Figura 8 - Mortalidad	108
Figura 9 - Adherencia	108
Figura 10 - Cavitaciones al segundo mes	109
Figura 11 - Cavitaciones al sexto mes	109
Figura 12 - Conversión de esputo a la segundo semana	109
Figura 13 - Conversión de esputo cuarta semana	109
Figura 14 - Conversión de esputo segundo mes	109
Figura 15 - IMC al segundo mes	110
Figura 16 - IMC al sexto mes	110
Figura 17 - Leucocitos al segundo mes	110
Figura 18 - Leucocitos al sexto mes	110
Figura 19 - Hemoglobina al segundo mes	110
Figura 20 - Hemoglobina al sexto mes	111
Figura 21 - Mortalidad	111

Figura 22 - Adherencia	111
Figura 23 - Conversión de esputo segunda semana	111
Figura 24 - Conversión de esputo cuarta semana	111
Figura 25 - Conversión de esputo segundo mes	112
Figura 26 - Conversión de esputo sexto mes	112
Figura 27 - Numero de cavitaciones al segundo mes	112
Figura 28 - Numero de cavitaciones al sexto mes	112
Figura 29 - Disminución en anormalidades en Rx de tórax segundo mes.....	112
Figura 30 - Disminución en anormalidades en Rx de tórax al sexto mes.....	112
Figura 31 - Fiebre al segundo mes.....	113
Figura 32 – Hemoptisis al segundo mes	113
Figura 33 - Dolor en el pecho al segundo mes	113
Figura 34 - Tos al segundo mes	113
Figura 35 - Dolor en el pecho al sexto mes	113
Figura 36 - Tos sexto al mes.....	114
Figura 37 - Hemoptisis al sexto mes.....	114
Figura 38 - Fiebre al sexto mes.....	114
Figura 39 - IMC al segundo mes	114
Figura 40 - IMC al sexto mes	115
Figura 41 - Peso al segundo mes	115
Figura 42 - Peso al sexto mes	115
Figura 43 - Escala de Karnofsky al segundo mes	115
Figura 44 - Escala de Karnofsky al sexto mes.....	115
Figura 45 - Leucocitos al segundo mes	116

Figura 46 - Leucocitos al sexto mes	116
Figura 47 - Hemoglobina al segundo mes	116
Figura 48 - Hemoglobina sexto mes	116
Figura 49 - Mortalidad	116
Figura 50 - Adherencia	117
Figura 51 - Conversión de esputo a la segunda semana	117
Figura 52 - Conversión de esputo a la cuarta semana.....	117
Figura 53 - Conversión de esputo a la sexta semana	118
Figura 54 - Conversión de esputo al segundo mes	118
Figura 55 - Conversión de esputo al sexto mes	118
Figura 56 - Cavitaciones al segundo mes	118
Figura 57 - Cavitaciones al sexto mes	118
Figura 58 - Anormalidades en Rx de tórax al segundo mes	119
Figura 59 - Anormalidades en Rx de tórax al sexto mes	119
Figura 60 - Área de superficie de cavitaciones al segundo mes	119
Figura 61 - Área de superficie de cavitaciones al sexto mes	119
Figura 62 - Fiebre segundo mes.....	119
Figura 63 - Hemoptisis segundo mes.....	120
Figura 64 - Dolor en el pecho segundo mes	120
Figura 65 - Tos segundo mes.....	120
Figura 66 - Dolor en el pecho sexto mes	120
Figura 67 - Tos sexto mes.....	120
Figura 68 - Hemoptisis sexto mes.....	121
Figura 69 - Fiebre sexto mes.....	121

Figura 70 - IMC al segundo mes	121
Figura 71 - IMC al sexto mes	121
Figura 72 - Peso al segundo mes	121
Figura 73 - Peso al sexto mes	122
Figura 74 - Escala de karnofsky al segundo mes	122
Figura 75 - Escala de karnofsky al sexto mes	122
Figura 76 - Leucocitos al segundo mes	122
Figura 77 - Leucocitos al sexto mes	122
Figura 78 - Hemoglobina segundo mes	123
Figura 79 - Hemoglobina sexto mes	123
Figura 80 - Mortalidad	123
Figura 81 - Conversión de esputo cuarta semana	123
Figura 82 - Conversión de esputo sexta semana	124
Figura 83 - Conversión de esputo segundo mes	124
Figura 84 - Conversión de esputo sexto mes	124
Figura 85 - Imágenes anormales en Rx de tórax al segundo mes	124
Figura 86 - IMC al segundo mes	125
Figura 87 - Escala de Karnofsky segundo mes	125
Figura 88 - Leucocitos al segundo mes	125
Figura 89 - Conversión de esputo a la segunda semana	125
Figura 90 - Conversión de esputo a la cuarta semana	125
Figura 91 - Conversión de esputo al segundo mes	126
Figura 92 - IMC al segundo mes	126
Figura 93 - Hemoglobina al segundo mes	126

Figura 94 - Conversión de esputo a la segunda semana	126
Figura 95 - Conversión de esputo a la cuarta semana.....	127
Figura 96 - Conversión de esputo a la sexta semana	127
Figura 97 - Conversión de esputo al segundo mes	127
Figura 98 Cavitaciones al segundo mes.....	127
Figura 99 - Cavitaciones al sexto mes	127

Lista de anexos

Anexo 1. Herramienta utilizada para recolección de datos e información de artículos seleccionados en full text.....	171
--	-----

Glosario

DM: diferencia de medias

DR: diferencia de riesgos

IC: intervalo de confianza

IDR: dosis diaria de referencia

MA: metanálisis

OMS: organización mundial de la salud

RS: revisión sistemática

TB: tuberculosis

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Resumen

Objetivo

Determinar la efectividad del suplemento con micronutrientes en pacientes con tuberculosis en tratamiento.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis incluyendo ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con tuberculosis que recibían suplementos con micronutrientes por vía oral comparado con placebo. Dos investigadores de forma ciega e independiente recolectaron los estudios según criterios de elegibilidad. El análisis estadístico se efectuó en Review Manager v.5.3. Las variables de desenlace final se mostraron en diagramas de bosque en términos de diferencia de medias (DM) o diferencia de riesgos (DR) de acuerdo al tipo de variable con el intervalo de confianza al 95% (IC).

Resultados

Se evidenciaron 246 estudios de los cuales se incluyeron 16 que cumplieron con criterios de inclusión, 15 con adultos y uno con niños, siete incluyeron personas con VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) sin tratamiento antirretroviral con un total de 4398 pacientes. 13 estudios evaluaron micronutrientes individuales o la combinación de dos y tres múltiples de ellos.

La ingesta de micronutrientes en este estudio no demuestra efectos clínicamente significativos sobre personas con tuberculosis, no hubo impacto en la mortalidad, por el

contrario el zinc evidenció mayor numero de muertes DR 0.04 IC95% [0.00, 0.08].

La disminución en el tiempo de conversión de esputo en el grupo de zinc más vitamina A fue evidenciada a la segunda y sexta semana DR 0.38 IC95% [0.03, 0.73]; DR 0.20 IC95% [0.02, 0.38] respectivamente, la vitamina D también logró evidenciar la aceleración con un DR 0.24 IC95% [0.09, 0.39].

La reducción de cavitaciones en la radiografía de tórax se logró en el grupo de zinc pero sin alcanzar diferencia estadística DR -0.07 IC95% [-0.15, 0.01], sin embargo el zinc más vitamina A logró la disminución del área estadísticamente significativa DM -0.33 IC95% [-0.60, -0.06].

Los valores de hemoglobina (Hb) en el grupo de vitamina A demuestran efectividad del suplemento al segundo y sexto mes con un DM 0.48 IC95% [0.10, 0.86]; DM 0.45 IC95% [0.14, 0.76], así mismo el zinc logra un DM 0.32 [0.05, 0.59], la vitamina A más zinc al segundo y sexto mes un DM 0.69 IC95% [0.28, 1.09] y DR 0.52 IC95% [0.21, 0.83] demostrando diferencia significativa en el incremento de la Hb.

El Índice de masa muscular (IMC) con suplemento de zinc muestra al segundo mes una ganancia significativa DM 1.20 IC95% [0.04, 2.36], coincidiendo al segundo y sexto mes con un aumento de peso con un DM 3.10 IC95% [0.66, 5.54]; en el grupo de zinc más vitamina A al mismo tiempo aumenta el peso con un DM 1.10 IC95% [0.77, 1.43]; DM 3.10 IC95% [2.78, 3.42], logrando una diferencia estadística en la escala de funcionalidad karnofsky con un DM 2.50 IC95% [2.22, 2.78]. El zinc más vitamina A logra una reducción del 12% en la presentación de tos DR -0.12 [-0.22, -0.01].

Conclusiones

Hay evidencia limitada que sugiere que probablemente logre aumento de peso, valores

de Hb, conversión acelerada de esputo y calidad de vida. Hacer conclusiones sobre la presencia o ausencia de beneficios clínicamente importantes de la suplementación nutricional en pacientes con tuberculosis no es posible, donde el beneficio puede ser plausiblemente más grande ayudando a soportar mejor la enfermedad.

Palabras claves: tuberculosis, micronutrientes, nutrición.

1. Introducción

Actualmente la tuberculosis (TB) es un problema de magnitud mundial, junto el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) son la principal causa de muerte en el mundo y su incidencia y prevalencia no es alentadora, su mayor manifestación es pulmonar, y su recuperación por lo general es lenta siendo una de las mayores amenazas. Si se adicionan problemas de base como frecuentemente son la desnutrición y la pobreza, empeora su pronóstico.

No hay seguimiento estricto durante la fase terapéutica y recuperación de la enfermedad sobre el aporte nutricional de estos pacientes. Se ha comprobado que un adecuado IMC acompañado de adecuada terapia antibiótica mejora desenlaces de la enfermedad, causado por el fortalecimiento inmune el cual provee el apoyo nutricional adecuado (1). A nivel global la investigación y evidencia acerca del apoyo nutricional en pacientes con tuberculosis es escasa y la calidad es de baja a moderada y en nuestro país el interés no ha sido explorado aun (1).

El interés por parte de los administradores de la salud pública y por el grupo de control de la TB en cuanto al apoyo nutricional junto con la quimioterapia no es el deseado si se tiene en cuenta que debe ser parte inherente al tratamiento.

Una revisión sistemática y un meta-análisis al sintetizar información relevante pueden poner en evidencia la importancia de no dejar a un lado este importante factor que posiblemente en artículos aislados frecuentemente se encuentran resultados discordantes sin obtener información concluyente (2). De esta manera será tentativo y más factible conseguir el interés y apoyo por parte de los administradores de salud e incluir dentro de la agenda del grupo de control de la TB permanentemente el seguimiento y garantizar

un estado nutricional adecuado de estos pacientes. Por consiguiente es imperativo contar con evidencia confiable sobre la importancia del acompañamiento de nutrientes en pacientes que cursan con esta enfermedad.

2. Planteamiento del problema

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa contagiosa relacionada con la pobreza, la desnutrición y una pobre función inmune con mayor prevalencia en los países de bajos ingresos. Según el reporte mundial de tuberculosis del 2015, la OMS registra que en el año 2014 9,6 millones de personas enfermaron con tuberculosis, de las cuales el 12.5% de personas convivían con virus de la inmunodeficiencia humana. En el mismo año 1,5 millones de personas murieron a causa de tuberculosis, incluyendo 0,4 millones con VIH, posicionándose entre las cinco principales causas de muerte de mujeres entre 20 y 59 años con 480.000 en 2014, incluyendo 140.000 que eran VIH-positivas. 5,4 millones de hombres enfermaron de TB y murieron 890.000 y 1 millón de niños enfermaron de los cuales 140.000 murieron en 2014 (3).

La desnutrición es un factor de riesgo predominante para el desarrollo de la tuberculosis, es común que personas con TB activa y con esta comorbilidad se asocien con mayor riesgo de mortalidad y pobres resultados en la respuesta al tratamiento (4,5). La mayoría de los individuos con TB activa están en un estado de pérdida de peso (6,7) y algunos muestran signos de catabolismo activo conllevando a una deficiencia de vitaminas y minerales en el momento del diagnóstico (8–11). La desnutrición debilita el sistema inmune, aumentando así la probabilidad de que la TB latente se convierta en una enfermedad activa y que una vez esta se establezca, su recuperación sea lenta y en ocasiones falle por la falta de nutrientes necesarios para llevar a cabo procesos de recuperación (12).

La tuberculosis es una de las principales causas de agudización de la pobreza debido a que estas personas a menudo se enfrentan a una doble carga: el aumento de gastos para

suplir la demanda de la enfermedad y la reducción de los ingresos. “Por lo general estos pacientes están demasiado enfermos para trabajar y por consiguiente sus familias tienen que pagar los gastos asociados con el tratamiento y mantenimiento”. Es cierto además, que esta enfermedad se presenta principalmente en edad económicamente productiva limitando más aun la adherencia al tratamiento por el costo de sostenimiento de la salud con el esfuerzo por mitigar los síntomas. Siendo más complicado salvaguardar el gasto adicional de mantener una adecuada dieta de nutrientes necesarios para un óptimo desempeño del organismo el cual aumenta su demanda basal (13). Otra parte importante de la población afectada por su alta incidencia son los niños, parte esencial como objetivo de tratamiento para mitigar consecuencias adversas en morbilidad y mortalidad en niños (14).

La infraestructura de la atención nutricional, la administración pública, los servicios de salud y la inversión en la creación de la capacidad y formación de trabajadores de la salud en el uso de enfoques de la evaluación y asesoramiento nutricional es casi nulo, más aún con la poca evidencia científica existente de la relación entre la TB y el apoyo nutricional adecuado. Todo lo anterior conlleva a un círculo vicioso el cual empeora el éxito del tratamiento de la TB (13).

Además, no se considera la provisión de alimentos parte de un paquete de facilitadores para mejorar la adherencia al tratamiento de TB o como medio para mitigar las consecuencias financieras negativas de la tuberculosis y mejorar calidad de vida del paciente; esfuerzos que ayudarían a alcanzar los objetivos del Desarrollo del Milenio (13).

La orientación basada en la evidencia existente sobre la provisión de alimentos o de suplementos nutricionales para adultos o niños que reciben tratamiento para la tuberculosis, con o sin infección simultánea por el VIH es limitada y no cuenta con resultados confiables y su calidad general es baja para la mayoría de los resultados; sin embargo, la evaluación y la atención de la nutrición son componentes críticos en el fortalecimiento de la rehabilitación y una óptima calidad de vida de estos pacientes (13).

Por todo lo anteriormente mencionado el estado nutricional de una persona determina respuestas inmunitarias claramente necesarias ante la presencia de una infección. Hay insuficiente atención del estado nutricional de pacientes con TB lo que debilita la respuesta del sistema inmune y sumado a esto la escasa disponibilidad de evidencia científica que podría ser una alentadora respuesta y por tanto solución a secuelas evitables de la enfermedad. Si tan fundamental pero abandonado factor nutricional se tuviera más en cuenta podría evitarse consecuencias como el fracaso del tratamiento o la mortalidad precoz del paciente potencialmente recuperable.

No está comprobado si la administración de múltiples micronutrientes tiene algún efecto en la negativización del esputo positivo en pacientes con TB durante su tratamiento y la incidencia que pudiera tener en la adherencia al tratamiento (15).

La incidencia de la tuberculosis a nivel mundial sigue siendo una importante amenaza para la salud pública. Tratar las condiciones comórbidas es importante para mejorar el acceso y la respuesta al tratamiento de la TB y debe ser considerado como parte del cuidado estándar. Esta debe conjugarse en alcanzar una atención integral la cual debe estar encaminada a mejorar la salud general y la calidad de vida del enfermo.

Pregunta de Investigación:

Esta investigación pretende evaluar ¿Cuál es la efectividad del suplemento con micronutrientes en pacientes con tuberculosis activa en tratamiento en términos de mortalidad, progresión de la enfermedad y negativización de la prueba?

3. Justificación

Mantener una adecuada alimentación y preservar un óptimo estado nutricional garantiza una aptitud física capaz de lograr prevenir enfermedades y una recuperación más acelerada siendo este objetivo parte integral de la promoción y mantenimiento de la salud (16).

Salvaguardar una adecuada nutrición con inclusión de dosis pertinentes de micronutrientes para la enfermedad tiene el potencial de mejorar los resultados del tratamiento de la tuberculosis a través de la restauración de la inmunidad mediada por células, aumentando la capacidad de los individuos para combatir la infección y acelerar la recuperación de la enfermedad (17). Los micronutrientes son nutrientes esenciales indispensables para el funcionamiento óptimo del organismo y se obtienen a través de los alimentos y aunque el cuerpo necesita pequeñas cantidades, sin ellos la química del cuerpo no funcionaría (18).

A nivel global no existe una consistente evidencia científica sobre los efectos en la reducción del riesgo y progresión de la TB con la suplementación de micronutrientes, ni sobre otros efectos de los suplementos nutricionales para la prevención y la atención de la tuberculosis en adultos ni en niños (13).

No hay pruebas suficientes para reputar si la administración de suplementos y de múltiples micronutrientes puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad en los

pacientes VIH negativos o positivos con tuberculosis y en la curación o aceleración en la finalización del tratamiento no muestra resultados satisfactorios (15).

Dentro del grupo de los micronutrientes se encuentran importantes vitaminas y minerales que hacen parte indispensable para un óptimo desarrollo y cumplimiento de las respuestas del cuerpo ante posibles infecciones que atacan diferentes órganos del cuerpo, es así como una dieta balanceada de estos ayuda a disminuir la probabilidad de infección y si esta existe de que progrese aceleradamente y sea en lo posible menos agresiva para la salud, conllevando de esta manera a un bienestar y a enfrentar de una manera más amable la enfermedad.

Así pues cada uno de estos micronutrientes cumple de manera individual diferentes funciones a nivel del sistema inmunitario desempeñándose apropiadamente frente a posibles agentes infecciosos que atacan indiscriminadamente el cuerpo (18).

Promover la recuperación nutricional con ganancia de peso ayuda a la restauración de la fuerza muscular, la función inmune y por consiguiente la calidad de vida. Es de gran importancia su inclusión en el tratamiento de la tuberculosis, permitiendo que el paciente retorne al trabajo y se recupere económica y físicamente (13).

Además de lo anterior, proveer de suplementos alimenticios podría servir para promover la adhesión del paciente al tratamiento y/o para mitigar las consecuencias financieras de una enfermedad prolongada (17).

Sin un asesoramiento ni una planificación estructurada adecuada basada en la evidencia no será posible obtener resultados satisfactorios que conlleven a la pronta y exitosa recuperación de los pacientes. Es por lo tanto, importante obtener una evidencia veraz,

confiable y clara acerca del vínculo y la contribución del aporte nutricional durante el proceso de recuperación del paciente con TB, apoyándose además que notoriamente la desnutrición se asocia entre otras con la tuberculosis y el VIH empeorando los resultados (19).

Según las directrices de la OMS y las normas internacionales de atención: cuando la desnutrición es identificada en el momento del diagnóstico de la tuberculosis, se considera un factor causal clave que debe ser abordado, es aquí donde se justifica esta investigación para que esta no solo sea una comorbilidad asociada si no un problema que puede llevar a la producción de la enfermedad por TB y que muy posiblemente puede ser evitada y tener una recuperación acelerada si se adjunta este factor como parte inherente al tratamiento para la tuberculosis (13).

Debido a la relación de causalidad bidireccional clara entre la desnutrición y la TB activa; el cribado nutricional, la evaluación y gestión son componentes integrales del tratamiento y atención de la tuberculosis. La TB es comúnmente acompañada por comorbilidades como el VIH, la diabetes mellitus, consumo de tabaco y el alcohol o abuso de sustancias, que tienen su propia implicación nutricional y estos deben tenerse en cuenta durante el cribado nutricional, evaluación y asesoramiento la cual debe ser igual o mejor que el apoyo de otros individuos o poblaciones (13).

Deberían idearse maneras prácticas y eficientes para satisfacer los requerimientos de macro y micronutrientes a través lo que hay local y culturalmente disponible con alimentos apropiados que deben ser garantizados de forma complementaria al

tratamiento convencional de la TB.

Desde el 2016, el objetivo es poner fin a la epidemia mundial de tuberculosis con la aplicación de la estrategia final de la TB adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2014 y con objetivos vinculados a los Sustainable Development Goals (ODS), la estrategia sirve como modelo a los países para reducir las muertes por tuberculosis en un 90% en 2030, disminuir la incidencia en un 80% y garantizar que ninguna familia cargue con los costos catastróficos debido a la tuberculosis (3).

Como parte del cuidado y control de la TB el International Standards For Tuberculosis Care (ISTC) recalca la importancia que se realice investigación y revisiones sistemáticas en esta área, parte fundamental para apoyarse en herramientas basadas en la evidencia (20).

4. Marco teórico

4.1 Aspectos Generales de la Tuberculosis

4.1.1 Definición de la Tuberculosis.

La tuberculosis puede atacar muchos órganos de cuerpo pero su principal manifestación es pulmonar. Estas personas están infectadas por la micobacteria mycobacterium tuberculosis o Bacilo de Koch que se transmite de persona a persona a través de gotitas que viajan por el aire, generadas en el aparato respiratorio de pacientes con la enfermedad pulmonar activa que tosen o estornudan y desarrollan inicialmente tuberculosis latente, donde la infección no se manifiesta gracias a la defensa del sistema inmunológico (21). La respuesta inmune a la infección es compleja, inicialmente se da

la captación de la bacteria en los macrófagos, reclutamiento posterior de la respuesta celular inmune de los linfocitos B y T (22).

Cuando existe decremento de micronutrientes se altera la normal respuesta inmune a infecciones con una consiguiente disminución en la producción de interferón, interleucina y factor de necrosis tumoral. Los linfocitos Th2 células productoras de IL-4, IL-6 y IL-10 no son afectadas. Este desequilibrio entre citosinas Th1 y Th2 y la proporción disminuida de las células citotóxicas de linfocitos T puede dar cuenta de la disminución de la inmunidad mediada por células y una mayor susceptibilidad a la infección (23).

La tuberculosis activa se produce cuando la infección ya no está contenida por el sistema inmune y el riesgo de la conversión de la tuberculosis latente a activa es de alrededor de 5% a 15% en una población sana (3,24), pero esto puede elevarse un 50% en personas con deterioro grave de su sistema inmunológico, como ocurre cuando existe la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (25).

4.1.2 Diagnóstico de la Tuberculosis.

El método más común para el diagnóstico de la TB es el examen microscópico de esputo (baciloscopia) desarrollado hace más de 100 años, también se diagnostica a través de cultivo que es el estándar de referencia actual con mayor sensibilidad que la baciloscopia. Sin embargo, en los últimos años existen pruebas moleculares rápidas como el GeneXpert[®] para el diagnóstico de la TB y la TB resistente a los medicamentos isoniazida y la rifampicina (MDR-TB) (3).

4.1.3 Tratamiento de la tuberculosis.

Los primeros tratamientos de la tuberculosis desde épocas a.C. fueron de tipo alimentario ya que se consideraba una alteración crónica de tipo alimentario además de la helioterapia, reposo prolongado, aire puro y aislamiento en sanatorios (26).

Tratamientos farmacológicos para la TB se desarrollaron en la década de 1940, el actualmente recomendado para nuevos casos de TB sensible a los medicamentos es un régimen de seis meses de cuatro fármacos de primera línea: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida con el cual la OMS reporta un éxito del 85% o más, el tratamiento de la MDR-TB es más largo (3).

Sin tratamiento la tasa de mortalidad es alta, estudios realizados en la era pre-quimioterapia encontraron que alrededor del 70% de las personas con tuberculosis pulmonar con frotis de esputo positivo murieron dentro de 10 años, y del 20% entre los casos con cultivo positivo con baciloscopia negativa (27). Si se deja sin tratamiento, alrededor de la mitad de los pacientes con tuberculosis activa morirá de la enfermedad. Con un tratamiento adecuado la mortalidad es alrededor del 5% a nivel mundial, aunque esto puede ser mayor en pacientes con coinfección por VIH (28).

4.1.4 Sintomatología de la Tuberculosis.

Los síntomas de la tuberculosis pulmonar activa son tos, dolor de pecho, debilidad, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, disnea y a veces hemoptisis y dolor de cabeza (25). El bajo peso en personas con infección pulmonar causada por M. tuberculosis es uno de los síntomas más comunes y puede ser causado por varios

factores, entre ellos se incluye la reducción de la ingesta de alimentos debido a la pérdida de apetito, náuseas y dolor abdominal; las pérdidas de nutrientes en vómitos, diarrea y las alteraciones metabólicas propias causadas por la enfermedad (29). Muchas personas diagnosticadas con TB están desnutridas en el momento del diagnóstico y por lo tanto la intervención y atención nutricional deberían comenzar con una exhaustiva evaluación nutricional (30).

4.1.5 Mortalidad en tuberculosis.

No existen datos exactos acerca del tiempo que transcurre entre la infección con TB hasta que el paciente muere a causa de esta enfermedad, sin embargo, estudios muestran como en el primer año una vez manifestada la tuberculosis los pacientes se ven sometidos a mayor letalidad por esta causa con mayor porcentaje de muertes después de los 60 días de inicio de la infección, existiendo mayor incidencia en pacientes sin tratamiento, lo que hace primordial el tratamiento, seguimiento y acompañamiento en este periodo (31–34).

4.2 Tuberculosis en niños

Según el reporte de 2016 de la OMS a nivel mundial los niños (<15 años) representaron el 6,3% de los nuevos casos notificados en 2015 y hubo 1,4 millones de muertes a causa de la tuberculosis y 0,4 millones de muertes en personas seropositivas (14).

Según estudios demuestran que la edad y el estado inmunitario del niño son determinantes principales de la progresión a la tuberculosis activa después de la infección primaria, siendo el riesgo es más alto en niños menores de 2 años e

inmunocomprometidos (35,36).

La suplementación con micronutrientes en estudios realizados en niños sin TB ha demostrado un efecto beneficioso en los índices de crecimiento (37). La evidencia sobre la prevalencia de deficiencias de micronutrientes en niños con tuberculosis es limitada; sin embargo, en un ensayo de suplementos multivitamínicos en mujeres embarazadas con VIH, el porcentaje de niños de madres que no recibieron suplementos multivitamínicos era mayor en deficiencia de vitaminas E y B12, además se ha demostrado incidencia en la morbilidad y mortalidad infantil en niños con suplementos vitamínicos (38,39).

4.3 Relación entre la tuberculosis y la nutrición

La tuberculosis y la desnutrición interactúan en un proceso de dos vías, llevando a deficiencias con pérdida progresiva de peso y de micronutrientes mediante el aumento de los requerimientos nutricionales, cambiando los procesos metabólicos o disminuyendo el apetito, provocando reducción en la ingesta de alimentos (12). Por otra parte, el IMC y algunas deficiencias de micronutrientes pueden deprimir la inmunidad mediada por células, la defensa del huésped; clave contra la tuberculosis, con aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis activa y retrasando la recuperación (15,40).

El índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m² y la falta de un adecuado aumento de peso durante tratamiento de la TB se asocia con un mayor riesgo de muerte y recaída de la TB (11,41) y puede ser una indicación de la severidad de la tuberculosis, la mala

respuesta al tratamiento y/o la presencia de otras enfermedades concomitantes (42,43).

La deficiencia nutricional altera la función inmunitaria, además, la desnutrición aumenta la susceptibilidad a la infección, conduciendo a un estrés metabólico y a la pérdida de peso, convergiendo en un mayor debilitamiento de la función inmune y del estado nutricional (44).

Para que el cuerpo pueda llevar a cabo cada día sus funciones vitales nuestras células necesitan energía, y el organismo obtiene esta energía de los nutrientes contenidos en los alimentos por medio de procesos oxidativos. Los suplementos alimenticios pueden ayudar a las personas a recuperarse de la enfermedad mediante el fortalecimiento de su sistema inmunológico y mediante la ganancia de peso y fuerza muscular, permitiendo que el paciente pueda volver a una vida activa (45).

Cada alimento contiene diferentes cantidades y tipos de nutrientes por lo tanto uno solo no es capaz por sí mismo de cubrir las necesidades nutricionales de cada individuo, es entonces una alimentación balanceada la que ayuda a conservar y preservar la salud y bienestar general (46).

Las Proteínas, grasas y carbohidratos pertenecen al grupo de los macronutrientes y su requerimiento durante la TB activa puede ser igual que en otras enfermedades de origen infeccioso, las cuales aumentan la necesidad de energía en el paciente, no hay datos sobre el nivel real de aumento de las necesidades energéticas en este caso pero puede servir de referencia las causadas por la infección por VIH (7,17).

La inmunosupresión está asociada con el VIH el cual ha aumentado la incidencia de TB

activa en todo el mundo, especialmente en África donde la tuberculosis latente es común y la prevalencia del VIH es alta, aumentando adicionalmente el riesgo de reactivación de la tuberculosis y el riesgo de desnutrición (8).

4.4 Requerimientos de micronutrientes en TB activa

Los micronutrientes son nutrientes esenciales imprescindibles para el organismo, que se obtienen a través de los alimentos y aunque nuestro cuerpo necesita pequeñas cantidades de estos existen recomendaciones de ingesta denominada Dietary Reference Intakes/ingesta dietética de referencia (DRI), sin ellos la química del cuerpo no funcionaría, a este grupo pertenece los oligoelementos o minerales y las vitaminas.

El rol de los micronutrientes en el sistema inmunitario es determinante para el estado del paciente, entre sus funciones están ayudar a mejorar y preservar la función de las mucinas, citoquinas y queratina, respalda la apoptosis, contribuye a la producción de anticuerpos y desempeño de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T y B y mantenimiento de la integridad epitelial celular (47,48), además estimulan el crecimiento y desarrollo sobre todo en los niños (23,49).

Se han registrado en cohortes de pacientes al comenzar el tratamiento para la TB activa bajas concentraciones circulantes de micronutrientes, como las vitaminas A, E y D y alteración de los minerales de hierro, el zinc y el selenio (45,50–52)

Estos por lo general vuelven a la normalidad después de 2 meses de un tratamiento adecuado de la TB. Dado que no se han realizado estudios sobre la ingesta dietética cerca al momento del diagnóstico, no está claro si las bajas concentraciones están

relacionadas con la baja ingesta dietética, a procesos metabólicos o a la propia enfermedad. Hasta el momento se desconoce si el retorno a concentraciones normales depende de la calidad de la ingesta alimentaria o del tratamiento (13). Dentro de las funciones de micronutrientes las relevantes para defensa ante infecciones son:

- La vitamina A (DRI: 900µg/3000 IU/día): implicada en mantener la integridad y función del tejidos epiteliales (47,53), proliferación de los linfocitos B y T, en la actividad de macrófagos y la generación de respuestas de anticuerpos (54).
- La vitamina D (DRI: 5µg/día): implicada en la función de los macrófagos (55).
- La vitamina E (DRI: 15mg/día): con sus propiedades anti-oxidantes puede proteger contra la falla de linfocitos T debido al estrés oxidativo (55).
- El Zinc (DRI: 11 mg/día): influencia sobre enzimas, estabilización de la membrana celular, modulación humoral, controla la apoptosis y la capacidad oxidativa necesario para el funcionamiento adecuado de macrófagos y de muchos aspectos de la inmunidad humana, síntesis de proteína, metabolismo de carbohidratos (73,74).
- El selenio (DRI: 55µg/día): esencial para el desempeño de la inmunidad humoral y es mediadora celular (58).
- El cobre: participa activamente en el metabolismo del hierro (58).
- El hierro: esencial para la formación de hemoglobina y transporte del oxígeno, interviene en la producción energética como acelerador enzimático (58).

Las vitaminas A, C, D, E, B₆, ácido fólico y los minerales de zinc, cobre, selenio y hierro, juegan un papel clave en las vías metabólicas, la función celular y la función inmune, por lo tanto la concentración de estos nutrientes tienen un papel en la defensa

de una persona contra la tuberculosis (44,59). Siendo coherentes con lo planteado la desnutrición es un fuerte colaborador que da cabida al desarrollo de la TB activa en todo el mundo, y por lo tanto, la reducción de la desnutrición y de la pobreza en la población general podría reducir drásticamente la incidencia de la tuberculosis (52).

La recuperación inmunitaria asociada con la enfermedad de *Mycobacterium tuberculosis* es clínicamente importante en pacientes con VIH manejados con terapia antirretroviral en los países donde la tuberculosis es endémica. La vitamina D afecta a células dendríticas y la función de las células T y la actividad antimicrobiana de los monocitos. Los niveles plasmáticos de vitamina D y los polimorfismos en el receptor de la vitamina D pueden afectar la tuberculosis y la infección por el VIH asociados con la deficiencia de vitamina D (60). Estos resultados sugieren que la suplementación con vitamina D es probable que tenga un efecto preventivo sobre el riesgo primario incidencia de TB, y también indica un efecto potencialmente beneficioso sobre el tratamiento anti-TB (61).

En el caso de las madres, independientemente de la presencia de la tuberculosis, los requerimientos de micronutrientes durante el embarazo tiende a ser 25-50% más alto, dependiendo del nutriente, como pre-requisitos del embarazo (62). Los niños en situación de desnutrición están en riesgo particular, aumentan individualmente el riesgo por convivencia con contactos familiares con tuberculosis y por su inmaduro sistema inmunitario (7,63,64).

El estado del peso es particularmente importante para las personas con tuberculosis

multidrogo resistente (MDR)-TB por lo que requieren una larga duración del tratamiento y son aún más propensos a requerir cuidados crónicos y paliativos. “*La pobreza y la inseguridad alimentaria son tanto las causas y consecuencias de la tuberculosis*”, contribuyendo a la carga mundial de la tuberculosis activa, así, estos factores deben ser tratados como parte integral de la atención de la tuberculosis (13).

Una vez establecida la enfermedad, el objetivo de una adecuada orientación nutricional es mejorar la ingesta dietética durante la recuperación, con el fin de compensar el incremento metabólico y del gasto energético asociado a la recuperación del peso corporal, apoyar el aumento en la producción celular y la respuesta inmune; reparación de tejidos dañados y enfermos, y manejar los síntomas y efectos secundarios medicamentosos de la tuberculosis como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y sabor alterado (65).

4.5 Micronutrientes y mortalidad en la tuberculosis

El aumento de la sobrevivencia de paciente con TB con la suplementación de micronutrientes aún no ha sido lo suficientemente explorada, no existen datos concluyentes acerca de esta relación, la literatura según lo anteriormente descrito muestra, como los micronutrientes juegan un papel muy importante en la defensa de infecciones oportunas y que dosis apropiadas mantienen el adecuado funcionamiento del cuerpo manteniendo un adecuado IMC y un fuerte sistema inmune para combatir una enfermedad infecciosa (14,40,44,46,59).

La tuberculosis es acompañada por lo general de VIH, en el 2014 9,6 millones de personas enfermaron y 12.5% tenían VIH, 1,5 millones de ellas murieron, 0,4 con VIH (14); los niños inmunosuprimidos requieren hasta 150% de la cantidad diaria

recomendada de calorías, y el requerimiento de micronutrientes es más alto que el de un niño VIH-negativo, por tanto, el suplemento nutricional debe aumentarse para sobrellevar la enfermedad y evitar desenlaces catastróficos (66).

Un estudio al momento del diagnóstico de la TB, encontró que el IMC era de 16kg/m^2 y de $42,1\text{ kg}$ en los hombres y de $15,0\text{ kg/m}^2$ y $34,1\text{ kg}$ en mujeres, indicando que el 80% de las mujeres y el 67% de los hombres presentaban desnutrición moderada ($\text{IMC} < 17,0\text{ kg/m}^2$), 52% de los pacientes tenían retraso del crecimiento, lo que indica una subnutrición crónica. La mitad de las mujeres y un tercio de los hombres permanecieron de moderado a bajo peso al final del tratamiento. Se presentaron 60 (5%) muertes de 1179 pacientes en los que se inició el tratamiento, la subnutrición severa al momento del diagnóstico se asoció con un riesgo dos veces mayor de muerte (70).

Un metanálisis reveló que el aporte de múltiples micronutrientes disminuyó la mortalidad de los adultos infectados con el VIH sin significancia estadística (RR 0,90, IC del 95%, 0,80 a 1,02). Este mismo estudio en el análisis de sensibilidad encontró que disminuyó la mortalidad en adultos infectados con VIH estadísticamente significativa (RR 0,75; IC del 95%, 0,58 a 0,95), exceptuando pacientes que cursaban con TB pulmonar (RR 0,97, IC del 95%, 0,84 a 1,11) (69). Hay evidencia limitada de algunas combinaciones de micronutrientes con zinc en la reducción de la mortalidad en pacientes con TB y VIH, con mejoría del peso, recomendando futuros estudios (15).

Las deficiencias de micronutrientes contribuyen a la morbilidad y mortalidad de enfermedades infecciosas, y la baja concentración de estos nutrientes ha sido demostrada en enfermedades infecciosas (66,67). Goebel 2015 encuentra un 64% de

reducción de mortalidad en pacientes con tuberculosis sin VIH con suplemento de micronutrientes, Range 2006 demuestra reducción de la mortalidad en TB y VIH, en consonancia con un estudio que siguió ocho meses de terapéutica anti TB y suplementos con multivitaminas y minerales que logró demostrar una reducción del 70% de mortalidad (71).

Entre los estudios que no encuentran reducción de la mortalidad en pacientes con TB con el aporte de micronutrientes se encuentra Semba 2007, Irlam 2010 (73,74). Se encontró que el zinc o el zinc más el retinol puede resultar en una mayor mortalidad al provocar una mayor viremia del VIH, reconstitución inmune o efectos secundarios al tratamiento antituberculoso, (75,76).

Muchos estudios llevados a cabo sobre micronutrientes y tuberculosis han sido realizados con dosis recomendada para personas sin infecciones, por tanto, un estudio concluye que estas dosis son insuficientes para lograr reducir la mortalidad en pacientes que cursaban con TB y VIH (73). Se ha demostrado que pacientes desnutridos mueren más, y que en general una persona mejor nutrida obtiene mejores resultados (77). En Malawi 1181 pacientes con mayor desnutrición murieron más temprano (78).

Las diferencias de los resultados de los estudios difieren por la variabilidad en dosis suministradas, condiciones basales de micronutrientes y deficiencias nutricionales (72). Según lo anteriormente expuesto los micronutrientes no muestran reducción directa con la mortalidad, sin embargo existe evidencia fisiológica, teórica y poco concluyente científicamente que la desnutrición y deficiencia de vitaminas y minerales contribuye a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes que cursan con infecciones (14,66–76).

5. Estado del Arte

5.1 Magnitud del Problema: estado, demanda nutricional y energético del paciente con TB

Hablando de requerimientos energéticos, dos estudios observacionales que compararon pacientes sanos con TB pulmonar encontraron que la tasa metabólica basal fue un 14% mayor en comparación con los controles (64). Karyadi 2002, reporta que el IMC fue de 17,6 kg/m² en el grupo con TB y de 18.1kg/m² en el grupo control lo que sugiere una desnutrición significativa (50).

Morcos 1998 reporta un nivel de vitamina D media de 17,91 µg/ml al inicio del estudio, por debajo del rango de referencia normal (20 a 42 µg/ml) (77). Martineau 2011 informa de que casi todos los participantes tenían niveles séricos de vitamina D por debajo de nivel basal al inicio del estudio bajo la definición de insuficiencia utilizado por Wejse (78).

En otro estudio, llevado a cabo en Malawi con la participación de 500 pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticados (incluyendo 370 coinfectados por el VIH), se observó que las deficiencias de micronutrientes son comunes en todos los pacientes (30). La deficiencia de micronutrientes es una causa frecuente de morbilidad y de la inmunodeficiencia secundaria debido a las infecciones relacionadas, incluyendo la tuberculosis (79).

Por lo tanto, es lógico pensar que la TB como un estado patológico que demanda mayor energía para suplir las necesidades adicionales del sistema de defensa necesite

complementar esta carencia con un conjunto de nutrientes.

5.2 Micronutrientes y mortalidad en paciente con TB

Los resultados de estudios sobre los efectos de suplementos con micronutrientes y la mortalidad en pacientes con tuberculosis VIH negativos tuvieron un efecto beneficioso (pruebas de calidad muy baja), y poco o ningún efecto en pacientes con tuberculosis VIH positivo (pruebas de calidad moderada). Sin embargo, los autores afirman que es necesario que se lleven a cabo ensayos mucho más grandes antes de que un efecto clínicamente importante pueda ser excluido (15); Irlam 2010 evaluó 30 ensayos que comparan los micronutrientes con placebo de países desarrollados y en desarrollo y concluyen que los suplementos de micronutrientes tienen beneficios significantes en embarazadas y niños infectados con VIH, en los niños evidencia una reducción de la mortalidad con la vitamina A y una reducción en la morbilidad por diarrea con zinc (80). Similares resultados tuvo West con la vitamina A (81), en Tanzania también observaron un 50% de reducción en la mortalidad en VIH positivo y negativo (82).

Una revisión sistemática informó que no hubo una mejora significativa en las tasas de mortalidad y la positividad de frotis en 1 y 2 meses con el uso de suplementos de micronutrientes en pacientes adultos (24,25).

Karyadi 2002 evalúa la escala de Karnofsky, escala que evalúa la habilidad de las personas para llevar a cabo actividades de la vida diaria, con un puntaje que va desde 0 (muerte) hasta 100 (normal) y reporta que el grupo de suplemento resultó en una pequeña pero diferencia estadísticamente significativa a los 6 meses (83).

5.3 Micronutrientes y conversión del esputo positivo en paciente con TB

Abba 2011 en su meta-análisis refiere que dos ensayos que concluyeron que los suplementos de múltiples micronutrientes pueden tener poco o ningún efecto sobre la proporción de pacientes con tuberculosis en la conversión del esputo positivo durante las primeras ocho semanas tienen evidencia de calidad baja (15).

En los estudios que suministran zinc con vitamina A, el promedio de zinc cayó durante los dos primeros meses en el grupo placebo y fue significativamente más alto en el grupo del suplemento sin diferencias en el cultivo positivo (83–86).

Un estudio Armijos 2010 encontró una diferencia estadísticamente significativa en la positividad del esputo a los tres meses a favor de la administración de suplementos (33 participantes: RR 0,12; IC del 95%: 0,02 a 0,84) (87).

Un meta-análisis realizado por Jingyan et al. informo de cuatro estudios que evaluaron la vitamina D y paciente con TB y la conversión del esputo o cultivo positivo y reportó un riesgo reducido de muestras de esputo positivos del 39% entre los pacientes que se les administro vitamina D después de seis semanas de tratamiento para la TB contra el grupo placebo, aunque sin relación estadísticamente significativa (88), Abba también documenta que es necesario estudios más largos para descartar el efecto de la vitamina D sobre la negativización del esputo (15).

Una conversión anterior del esputo se demostró en pacientes adultos con tuberculosis en Indonesia que fueron suplementados con vitamina A y zinc (83).

La vitamina D no afectó significativamente el tiempo de la conversión del cultivo de esputo en toda la población de estudio, pero acelero significativamente la conversión del

cultivo de esputo en los participantes con el genotipo TT del polimorfismo Taq I del receptor de la vitamina D (78). Nursyam 2006 en Indonesia informo la conversión de frotis a los 42 días de esputo, pero no a los 56 días, después del inicio del tratamiento antimicrobiano en pacientes que recibieron 250 mg de vitamina D3 diariamente (89). Moraes observo una asociación entre los cultivos positivos y los niveles bajos de selenio, incluso después de 60 días de tratamiento (79).

5.4 Micronutrientes y ganancia de peso en el paciente con TB

El índice de masa corporal es uno de los recursos para evaluar el estado nutricional según la OMS (90), en seis estudios evaluados hubo una relación lineal inversa entre la incidencia de la tuberculosis y el IMC, la inclinación dio una reducción de la incidencia de la tuberculosis del 13,8% [IC95%: 13,4 a 14,2] por unidad de aumento en el IMC. La relación dosis-respuesta fue menos seguro cuando el IMC <18.5 y >30 kg/m² (91).

Abba encontró que probablemente no exista ningún efecto sobre la ganancia de peso durante el tratamiento (pruebas de calidad moderada), sin embargo, Range en 2005 encontró que los participantes que recibieron múltiples micronutrientes habían ganado significativamente más peso a los siete meses que el grupo placebo (92), Praygod 2011 incluyó una dosis de zinc pero no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el aumento de peso o circunferencia del brazo en dos o cinco meses al igual que Villamor y Mehta 2010. Sin embargo, este último en un análisis de subgrupos según la condición de VIH encontró una diferencia estadísticamente significativa en el aumento de peso a favor de suplementos en pacientes VIH-negativos (93).

Pant encontró en pacientes con tuberculosis en la India con tratamiento anti-TB y zinc una mejora más rápida de las condiciones generales de los pacientes, con aumento

significativo de peso y más rápida de conversión de esputo en comparación con los que recibieron solo tratamiento. Hanekom 1997 informa que la pérdida del promedio de peso en el grupo de niños con suplemento de Vitamina A fue menor, lo que puede explicar además que permanecieron menos sintomáticos después de seis semanas de tratamiento de tuberculosis que en el grupo control, pero no fue estadísticamente significativo. Karyadi 2002 reporta que el peso promedio fue significativamente mayor en el grupo con vitamina A y zinc en comparación con el placebo a los seis meses (94). En los adultos, la suplementación con micronutrientes incrementó la ganancia de peso en los pacientes con tuberculosis de Tanzania (22). Un estudio posterior, más grande en la misma población también mostró un mayor aumento de peso, pero sólo en los pacientes con tuberculosis VIH-negativos (36). Lodha 2014 no encontró diferencias en la ganancia de peso en un grupo de niños con TB intratorácica (95).

5.5 Micronutrientes, resolución y defensa en el paciente con TB

Estudios que han evaluado el efecto de la suplementación con zinc en insuficiencia respiratoria aguda (IRA) han demostrado que los suplementos redujeron la incidencia de IRA grave (96,97). Halsted y Smith observaron una disminución en la concentración de zinc en plasma en pacientes con TB activa, confirmado por estudios posteriores (98).

Un estudio en niños de Tanzania con suplementos y vitaminas en comparación con el grupo placebo no pudo mostrar ninguna mejora en la resolución de Rayos X de tórax (RXT) (23), sin embargo, los estudios realizados en poblaciones de adultos han documentado consistentes efectos de los suplementos de micronutrientes en la resolución de Rx de tórax documentó una resolución de las lesiones RXT con suplementos de vitamina A y de zinc en pacientes en Indonesia Karyadi et al. (21), pero un estudio posterior de los mismos grupos refutó esta observación (37). Un estudio

sobre pacientes procedentes de Sudáfrica no pudo mostrar ningún efecto beneficioso de la suplementación de vitamina A y zinc sobre las tasas de resolución de Rx de tórax (38).

El análisis del transcriptoma reveló una asociación entre el receptor de la vitamina D (VDR) y el metabolismo de los lípidos en la tuberculosis humana y los macrófagos infectados. El tratamiento con vitamina D abrogó la acumulación inducida por infección de gotitas de lípidos de macrófagos infectados, que son necesarios para el crecimiento intracelular de *M. Tuberculosis*, reguladoras de lípidos de detección que afectan la función de los macrófagos (99).

Lodha entre sus hallazgos encuentra en su estudio al final de la fase intensiva de tratamiento anti tuberculosis y vitamina D (2 meses), que el 80% de los niños mostró una mejoría de la tos, 94,6% de los niños mostró una mejoría en la fiebre, 95,4% de los niños mostró una mejora en el apetito, y 94,2% de los niños, mostró una mejora en la linfadenopatía y además mostro una asociación estáticamente significativa en la altura de los niños, sin embargo, concluyen que pudo no haberse visto el aumento de peso por proveer dosis insuficientes en el estudio (95). En un estudio en niños con tuberculosis en Tanzania, el subgrupo de pacientes con VIH muestra un efecto de las multivitaminas en la altura (100).

5.6 Conclusión de los hallazgos

Un meta-análisis de Nnoaham and Clark que incluyo siete estudios, encontró que los bajos niveles séricos de vitamina D estaba asociado con el incremento del riesgo de TB (61).

Está demostrado que los niveles promedios en sangre de micronutrientes son

significativamente mayores en pacientes con suplementos, Martineau $p < 0,0001$ (88), sin embargo, el régimen de dosificación usado en general eran demasiado bajos para la influencia de las concentraciones en suero (78).

Se ha documentado que los estudios realizados sobre este tema en general son demasiado pequeños y con limitaciones para hacer conclusiones generales sobre la presencia o ausencia de beneficios clínicamente importantes de la suplementación nutricional en tuberculosis, sus características es que usualmente son pequeños, de baja y moderada calidad, poco confiables y tamaños de muestra insuficientes para ver el efecto deseado (15).

Según la literatura, en teoría deberían los suplementos demostrar un beneficio multiorgánico, sin embargo, la falta de evidencia consistente frente a esta hipótesis pudiera estar relacionada con que además se ha utilizado una dosis menor que las personas con tuberculosis pudieran necesitar para suplir la demanda de su enfermedad. Seguramente los requisitos de micronutrientes son más altos que las personas sanas, sin embargo, actualmente no hay evidencia para apoyar esto (15).

6. Objetivos

1. Determinar la efectividad y seguridad del suplemento con micronutrientes en pacientes con tuberculosis en tratamiento y efecto que tiene en la mortalidad.
2. Estimar la efectividad y seguridad del suplemento con micronutrientes en pacientes con tuberculosis en tratamiento en la progresión y síntomas de la enfermedad (cambio en el peso, talla en niños y negativización de la baciloscopia).

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática /Meta-análisis

Una revisión sistemática (RS) es la recolección juiciosa, sistemática y reproducible de una apropiada literatura de un tema en particular, la cual tiene el objetivo de responder una pregunta estructurada de forma correcta con la estrategia PICO la cual incluye: (paciente o población, intervención, comparación y resultado), seguida de una evaluación explícita y clara de los estudios; conjuntamente se realizará un análisis crítico sintetizando la información con una metodología científica (101); además de la evaluación de la calidad de las pruebas. Si durante este atinado análisis y extracción de datos se encuentran datos consistentes y homogéneos, entonces será posible llevar a cabo un meta-análisis (MA) el cual cuenta con un análisis estadístico (81,82).

La SR y MA son investigaciones originales a pesar de que su unidad de análisis no sea el paciente, pero es el estudio de investigaciones primarias, clasificadas entonces como investigaciones secundarias.

Como toda investigación se definió criterios inclusión y exclusión y una metodología clara con el fin de responder una pregunta contextualizada dentro de un propósito y objetivo, reuniendo toda la evidencia disponible y por ultimo terminara en conclusiones y recomendaciones del tema de interés (103–105). La principal diferencia del MA es el método estadístico el cual muestra una estimación que resume los efectos de la

intervención dependientes siempre del tipo de SR realizada previamente (103,106). El MA permite obtener estimaciones más potentes y precisas; además, permite la exploración de la consistencia y diferencias entre los estudios de los cuales se aplican conclusiones de la síntesis cuantitativa (103).

7.1.2 Formulación de pregunta

Como se menciono anteriormente se formulo la pregunta de investigación con la metodología PICO (iniciales en ingles) planteada como objetivos de la revisión además acompañada por la especificación del tipo de diseño del estudio, de la siguiente manera:

P (Población): pacientes con tuberculosis activa en tratamiento.

I (Intervención): micronutrientes.

C (Comparación): placebo.

O (Desenlaces): mortalidad, progresión de la enfermedad y negativización de la prueba.

S (Tipo de estudio): revisión sistemática y metanálisis.

7.2 Tipo de estudios incluidos

Ensayos Clínicos Aleatorizados comparando la administración de micronutrientes en pacientes con TB contra pacientes sin intervención nutricional de micronutrientes o placebo con tratamiento para TB activa.

7.2.1 Criterios de inclusión.

- Personas de todas las edades que reciben tratamiento para la tuberculosis activa.

- Con o sin infección simultánea por VIH.
- Con o sin deficiencia de nutrientes o desnutridos.
- Los pacientes deben haber recibido cualquier suplemento nutricional oral por al menos cuatro semanas comparado con placebo.

7.2.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con Tuberculosis extrapulmonar.
- Pacientes que hayan consumido suplementos vitamínicos durante el mes anterior.

7.3 Intervenciones

Suplementos dietarios de micronutrientes incluidas vitaminas: (A, D, E, C, B), oligoelementos (zinc, selenio, hierro, cobre) y combinación de ellos.

7.4 Comparaciones previstas

- Micronutrientes vs Placebo.
- Micronutrientes vs Consejos de dieta.
- Micronutrientes vs No intervención nutricional.

7.5 Variables de desenlace (Primarios y secundarios)

Tabla 1. Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Resultados Primarios				
Peso	Peso del paciente al inicio, 2 y 6 meses de tratamiento.	Cuantitativa	2,4..n kg	Datos extraídos de estudios primarios.
Talla	Talla al inicio, 2 y 6 meses de tratamiento en menores de 15 años.	Cuantitativa	40,50, 60..n cm	Datos extraídos de estudios primarios.
Índice de masa corporal (IMC=)	Valor de peso/talla ²	Cuantitativa	<18,5: Bajo peso 18.5-24.99: Normal >25: Sobrepeso	Datos extraídos de estudios primarios.
Mortalidad	Muertes ocurridas durante el seguimiento del estudio a causa de la TB.	Categoría	Muerto Vivo	Datos extraídos de estudios primarios.
Resultados Secundarios				
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa	1,2, ... n años	Datos extraídos de estudios

				primarios.
Sexo	Sexo del paciente	Categórica	Masculino Femenino	Datos extraídos de estudios primarios.
Cambios en Radiografía de tórax	Aumento, igual o menor intensidad o número de imágenes anormales en Rx medidas al inicio, 2 y 6 mes.	Categórica Cuantitativa	Aumento Mantuvo Disminución 1,2,3...n imágenes	Datos extraídos de estudios primarios.
Calidad de Vida	Desempeño físico para actividades de la Vida Diaria. Karnofsky Score medido al inicio, 2 y 6 mes.	Ordinal	0: Muerte 100: Normal	Datos extraídos de estudios primarios.
Baciloscopia o cultivo	Examen de esputo al inicio, 2,4,6 semana y 2 y 6 mes.	Categórica	Positivo Negativo	Datos extraídos de estudios primarios.
Adherencia	Terminación supervisada del tratamiento para la TB y micronutrientes.	Categórica	Si No	Datos extraídos de estudios primarios.

Síntomas: tos, dolor en el pecho, fiebre y hemoptisis.	Remisión o disminución de síntomas y signos medidos al inicio 2 y 6 meses.	Categórica	Si No	Datos extraídos de estudios primarios.
Laboratorios: hemoglobina, leucocitos.	Aumento o disminución de valores medidos al inicio, 2 y 6 meses.	Cuantitativa	Hemoglobina: 12, 13, 14..n gr/dl o 123, 143..n gr/l Leucocitos: 10000, 12000..n mm ³	Datos extraídos de estudios primarios.

7.6 Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda con una combinación de términos Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (Decs), Emtree y términos libres de estudios en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE a través de Ovid (1980 hasta la actualidad).
- EMBASE (1980 hasta la actualidad).
- El Centro de Registros Cochrane de Ensayos Controlados (1980 hasta la actualidad)
- LILACS Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (1980 hasta la actualidad)

Se buscó además en otras fuentes electrónicas estudios adicionales tales como Opengray, Google Scholar, HTA, DARE, Clinicaltrials.gov. El registro de experimentos clínicos de nueva Zelanda, entre otras fuentes. Se complementó con estudios adicionales en la lista de referencias de los artículos seleccionados y se contactó con los autores de los artículos. Se buscó literatura, tesis y trabajos no publicados de expertos y

conferencias en diferentes bibliotecas guiados por expertos en el tema de nutrición y tuberculosis.

7.7 Estrategia de búsqueda

MEDLINE vía OVID

1. exp tuberculosis, pulmonary
2. (tuberculosis adj2 pulmonar*).mp
3. or/
4. Micronutrient*.mp
5. exp Micronutrients
6. (trace adj2 element*).mp
7. exp Dietary supplements
8. Vitamin*.mp
9. exp Vitamina D
10. Cholecalciferol.mp
11. exp Selenium
12. exp Carotenoids
13. (Vitamina adj2 A).mp
14. exp Iron
15. exp Zinc
16. or
17. Exp randomized controlled trial/
18. (Randomi*ed adj2 controlled adj2 trial).mp.
19. Exp clinical trial/

20. (Clinical adj2 trial).mp.
21. Exp double-blind method/
22. Or/
23. 3 and 16 and 22

Central

1. exp tuberculosis, pulmonary
2. (tuberculosis adj2 pulmonar*).mp
3. or/
4. Micronutrient*.mp
5. exp Micronutrients
6. (trace adj2 element*).mp
7. exp Dietary supplements
8. Vitamin*.mp
9. exp Vitamina D
10. Cholecalciferol.mp
11. exp Selenium
12. exp Carotenoids
13. (Vitamina A).mp
14. exp Iron
15. exp Zinc
16. or/
17. 5 and 18

EMBASE

1. 'lung tuberculosis'/exp
2. (tuberculosis NEXT/2 pulmonar):ab,ti
3. or/
4. 'trace element'/exp
5. micronutrients:ab,ti
6. (trace NEXT/2 element*):ab,ti
7. 'diet supplementation'/exp
8. vitamin:ab,ti
9. zinc:ab,ti
10. iron:ab,ti
11. retinol/exp
12. 'carotenoid'/exp
13. 'selenium'/exp
14. cholecalciferol:ab,ti
15. 'vitamin d'/exp
16. or/
17. 'randomized controlled trial'/exp
18. (randomi*ed NEXT/2 controlled NEXT/2 trial):ti,ab
19. 'clinical trial'/exp
20. (clinical NEXT/2 trial):ti,ab
21. 'double blind procedure'/exp
22. or/
23. 3 AND 16 AND 22

LILACS

1. tuberculosis (tw)
2. tuberculosis pulmonar (DeCS)
3. or/
4. micronutrientes (tw)
5. micronutrientes (DeCS)
6. vitamina (tw)
7. suplementos dieteticos (DeCS)
8. zinc (DeCS)
9. hierro (DeCS)
10. vitamina a (DeCS)
11. vitamina d (DeCS)
12. selenio (DeCS)
13. carotenoides (DeCS)
14. or/
15. Ensayo clinico (Decs)
16. Doble ciego (tw)
17. Experimento clinico (Tw)
18. or/
19. 3 and 14 and 18

(tw:((tw:(tuberculosis)) OR (mh:(tuberculosis pulmonar)))) AND
(tw:((tw:(micronutrientes)) OR (mh:(micronutrientes)) OR (tw:(vitamina)) OR

(mh:(suplementos dieteticos)) OR (mh:(zinc)) OR (mh:(selenio)) OR (mh:(hierro)) OR (mh:(vitamina a)) OR (mh:(vitamina d)) OR (mh:(carotenoides))) AND (tw:((mh:(Ensayo clinico)) OR (tw:(doble ciego)) OR (tw:(experimento clinico)))).

7.8 Idiomas a incluir

Todos los idiomas fueron aceptados.

7.9 Selección de estudios

El investigador principal y el director de tesis de forma ciega e independiente recolectaron los estudios según los títulos y resúmenes para determinar la posible utilidad de los artículos. Los criterios de elegibilidad se aplicaron a los artículos completos en la selección final. En las discrepancias se dialogó para llegar a una decisión final, en el caso que no se llegó a consenso, se pidió concepto de un tercer evaluador.

7.9.1 Proceso de recolección de datos

Se recogieron los datos pertinentes, utilizando un formato de recolección de datos estandarizado, que contiene: el diseño del estudio, los participantes, las variables, las intervenciones y comparaciones y los resultados finales. Los evaluadores confirmaron el ingreso de datos y se comprobó al menos dos veces los datos para mayor exactitud. Cuando faltaba información, nos pusimos en contacto con los autores para obtener datos.

7.10 Riesgo de sesgo

Se evaluó la calidad de la realización y presentación de informes de acuerdo a las recomendaciones de Cochrane (107):

Tabla 2. Riesgo de sesgo

Dominio	Ítem	Juicio
Generación de la Secuencia	¿La secuencia de asignación fue generada de manera adecuada?	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo • Alto riesgo de sesgo • Riesgo poco claro de sesgo
Ocultamiento de la asignación	¿La asignación se ocultó adecuadamente?	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo • Alto riesgo de sesgo • Riesgo poco claro de sesgo
Cegamiento de participantes, del personal y evaluadores del resultado.	¿Se evitó el conocimiento de las intervenciones asignadas de forma adecuada durante el estudio?	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo • Alto riesgo de sesgo • Riesgo poco claro de sesgo
Datos de Resultado incompletos	¿Los datos de resultado incompletos fueron abordados adecuadamente?	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo • Alto riesgo de sesgo • Riesgo poco claro de sesgo
Notificación selectiva de los resultados.	¿El estudio está libre de un reporte selectivo de resultados?	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo • Alto riesgo de sesgo • Riesgo poco claro de sesgo
Otras fuentes de sesgo	¿El estudio es aparentemente libre de otros problemas que podrían ponerlo en alto riesgo de sesgo?	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de sesgo • Alto riesgo de sesgo • Riesgo poco claro de sesgo

Nota: recuperado de "Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones" de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

Los criterios para realizar las evaluaciones acerca del riesgo de sesgo de cada uno de los

dominios mencionados, se encuentran en la siguiente tabla:

7.10.1 Generación aleatoria de la secuencia. Sesgo de selección a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización(107).

Tabla 3. Generación aleatoria de la secuencia

<p>Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo.</p>	<p>Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabla de números aleatorios. • Uso de generador de números aleatorios por ordenador. • Lanzamiento de una moneda. • Barajar cartas o sobres. • Lanzar los dados. • Sorteo de tarjetas. • Minimización. (La minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio).
<p>Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo.</p>	<p>Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Habitualmente la descripción involucra algún enfoque sistemático y no aleatorio, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar. • Secuencia generada mediante alguna regla según la fecha (o el día) de ingreso. • Secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio. • Otros enfoques no aleatorios se utilizan con mucha menor frecuencia que los enfoques sistemáticos mencionados anteriormente y tienden a ser obvios.

	<p>Habitualmente incluyen la evaluación o algún método de categorización no aleatoria de los participantes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asignación según el criterio del médico. • Asignación según la preferencia del participante. • Asignación según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas. • Asignación según la disponibilidad de la intervención.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo.	<ul style="list-style-type: none"> • No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.

Nota: recuperado de “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones” de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

7.10.2 Ocultación de la asignación. Sesgo de selección a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones(107).

Tabla 4. Ocultación de la asignación.

Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	<p>Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación debido a que uno de los métodos siguientes u otro equivalente se utilizaron para ocultar la asignación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asignación central (incluida la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia). • Envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo.	<p>Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección, por ejemplo, asignación según:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de un esquema de asignación al azar abierto (p.ej. una lista de números aleatorios). • Se utilizaron sobres de asignación sin una protección adecuada (p.ej. si los sobres no estaban cerrados, no eran oscuros ni estaban numerados de forma secuencial). • Alternancia o rotación. • Fecha de nacimiento. • Número de historia clínica. • Cualquier otro procedimiento explícitamente no ocultado.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo.	<ul style="list-style-type: none"> • No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. Éste es habitualmente el caso si el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva, por ejemplo, si se describe el uso de sobres de asignación, pero es incierto si los sobres eran oscuros y estaban numerados de forma secuencial y cerrados.

Nota: recuperado de “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones” de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

7.10.3 Cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores de resultados. Sesgo de realización a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes, del personal y/o de los evaluadores de resultados durante el estudio(107).

Tabla 5. Cegamiento de participantes, del personal y de evaluadores de resultados.

Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento. • Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo.	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento. • Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo.	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. • El estudio no abordó este resultado.

Nota: recuperado de “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones” de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

7.10.4 Datos de resultado incompletos. Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo(107).

Tabla 6. Datos de resultado incompletos

	Cualquiera de los siguientes:
--	-------------------------------

<p>Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No hay datos de resultado faltantes. • Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo). • Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos. • Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención. • Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusión clínicamente relevante sobre el tamaño del efecto observado. • Los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados.
<p>Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo.</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención. • Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención. • Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto

	<p>(diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El análisis “como se trató” se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria. • Aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo.	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de ‘Bajo riesgo’ o ‘Alto riesgo’ (por ejemplo, no se señala el número de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes). • El estudio no abordó este resultado.

Nota: recuperado de “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones” de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

7.10.5 Notificación selectiva de los resultados. Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta(107).

Tabla 7. Notificación selectiva de los resultados

Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre especificada. • El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se pre especificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto
--	---

	convinciente de esta naturaleza).
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo.	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se describieron todos los resultados primarios del estudio pres especificados. • Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se pre especificaron. • Uno o más resultados primarios no se pre especificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado). • Uno o más resultados pre especificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un meta-análisis. • La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo.	<ul style="list-style-type: none"> • No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. Es probable que la mayoría de los estudios se incluya en esta categoría.

Nota: recuperado de “Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones” de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

7.10.6 Otros sesgos. Sesgos debidos a otros problemas (107).

Tabla 8. Otros sesgos

Criterios	
------------------	--

para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<ul style="list-style-type: none"> • El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo.	<p>Hay al menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio. • Tuvo un desequilibrio inicial extremo. • Se ha señalado la presencia de fraude. • Tiene algún otro problema.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo.	<p>Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo. • Justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.

Nota: recuperado de "Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones" de Higgins, J. Marzo, 2011. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

8. Plan de análisis

8.1 Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó en Review Manager v.5.3. Las variables de desenlace final se mostraron en términos de diferencia estandarizada de medias (DM) y/o diferencia de riesgos (DR) de acuerdo al tipo de variable. Se utilizó el modelo de

efectos aleatorios dada la heterogeneidad encontrada en los estudios.

Los resultados se reportaron en diagramas de bosque de los estimados del efecto de los estudios incluidos con un IC95%. No se realizó análisis de subgrupos ya que la información de estudios incluidos no permitía hacer este tipo de análisis.

8.2 Evaluación de la heterogeneidad

La variabilidad en los efectos de la intervención que se evaluaron en diferentes estudios se conoce como heterogeneidad estadística y es consecuencia de la diversidad clínica o metodológica, o ambas, entre los estudios.

La heterogeneidad estadística entre los estudios se evaluó mediante la inspección visual de diagramas de bosque para evaluar si los intervalos de confianza se superponen. Posteriormente se realizó la prueba de homogeneidad chi-cuadrado (con un nivel alfa definido del 10%), seguidamente se cuantifico el grado de heterogeneidad utilizando la prueba I^2 . El estadístico I^2 describe el porcentaje de variabilidad de las estimaciones del efecto que se deben a la heterogeneidad en lugar del error de muestreo y evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Para la interpretación, se sugirió que valores por encima de 50% en la prueba I^2 corresponden a niveles medios y altos de heterogeneidad, aplicación de la prueba de χ^2 con un valor de p de 0,10, además de la dirección de los resultados para indicar heterogeneidad apreciable (107).

8.3 Evaluación de sesgo de publicación

Se realizó una evaluación para identificar sesgo de reporte o publicación usando el diagrama de embudo, el cual se realiza sólo si hay más de 10 estudios que ingresan en el meta-análisis. Este gráfico ilustra la dispersión de las estimaciones de los efectos de la

intervención en estudios individuales contra alguna medida del tamaño o la precisión de cada estudio. Para detectar la asimetría en el gráfico de embudo, sugestiva de la presencia de sesgo de publicación y complementar el estudio de sesgo, se utiliza la Prueba de Egger. Sin embargo, ningún meta-análisis reúne al menos 10 estudios por lo cual no es susceptible de evaluar sesgo de publicación en ningún desenlace medido en este estudio.

8.4 Medidas del efecto del tratamiento

Se compararon las intervenciones utilizando diferencia de riesgo (DR) y diferencia de medias (MD) para datos continuos y dicotómicos. Presentamos todos los resultados con intervalos de confianza del 95% (IC).

8.5 Tratamiento de datos perdidos

Si los datos de los informes de los estudios eran insuficientes, poco claros o inexistentes, se intentó contactar con los autores del estudio para obtener información adicional y completa, solo un autor envió datos completos del estudio.

8.6 Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos se realizan como una forma de investigar resultados heterogéneos o responder preguntas específicas acerca de grupos de pacientes, tipos de intervención o tipos de estudios particulares.

Se tenía la intención de realizar los siguientes análisis de subgrupos:

- VIH (TB con o sin VIH).
- Edad (Niños vs adultos).

- TB farmacorresistente.

No se realizaron análisis de los subgrupos mencionados, dado que no se contó con la información suficiente en el estudio.

No se realizó análisis por subgrupos de VIH ya que se encontraron solo dos estudios que presentaron resultados para VIH-positivos y VIH-negativos por separado con aleatorización estratificada (Villamor E, et al., 2008; Wejse C, et al., 2009); por lo cual hacer un análisis con tan pocos artículos no justifica un análisis de subgrupos ya que podría dar una alta probabilidad de falsos positivos y falsos negativos y generar recomendaciones erróneas.

Solo un estudio realizó su intervención en niños y participantes con TB farmacorresistente no fueron presentados sus resultados como individuales.

8.7 Análisis de sensibilidad

Se hizo un análisis de sensibilidad basado en la exclusión de cada uno de los estudios incluidos, así como los estudios de mayor peso y los de menor tamaño de muestra.

9. Consideraciones éticas

Acorde con las disposiciones sobre normas para estudios con sujetos humanos publicadas en 1996 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respaldadas en la declaración de Helsinki y a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud establecidas en la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia,

la investigación biomédica debe realizarse de conformidad con los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia, especialmente en estudios clínicos. Las revisiones sistemáticas de la literatura y/o Meta-análisis son considerados estudios originales pero secundarios, por tanto no tratan pacientes, sino estudios, sin embargo, es claro que se cumplirán con los principios éticos:

El respeto por las personas:

- Respeto por la autonomía de las personas capaces de discernir entre las opciones personales de que disponen.
- Protección de las personas con deficiencias o disminución de su autonomía.

La beneficencia:

- Se refiere a la obligación ética de aumentar los beneficios y reducir riesgos.

La justicia:

- Se refiere a la obligación ética de dar a cada persona lo que corresponde.

10. Resultados

10.1 Selección de los estudios

Se evidenciaron 246 registros de artículos en total, de los cuales se incluyeron 16 estudios (Pakasi T, et al., 2010; Armijos R, et al., 2010; Daley P, et al., 2015; Ginawi I, et al., 2013; Karyadi E, et al., 2002; Kota S, et al., 2012; Lawson L, et al., 2010; Martineau A, et al., 2011; Mehta S, et al., 2011; Nursyam E, et al., 2006; Semba R, et al., 2007; Seyedrezazadeh E, et al., 2006; Singh A, et al., 2013; Tukvadse N, et al., 2015; Villamor E, et al., 2008; Wejse C, et al., 2009) (78,85,87,100,108–113,73,114–118) tanto en el análisis cualitativo como en el cuantitativo, después de la exclusión de los duplicados y los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1).

10.2 Características de los estudios incluidos

10.2.1 Participantes

Se encontró un total de 4398 pacientes en los 16 estudios, 15 estudios incluyeron solo adultos tratados con tratamiento antituberculoso, y uno con niños (Mehta S, et al., 2011) (100). Toda la información se describe en la Tabla 1.

10.2.2 Desenlaces medidos

El propósito de este estudio fue medir mortalidad, documentada por nueve estudios y 11 estudios evaluaron Baciloscopia o cultivo negativo en tiempos determinados de tratamiento implementado con micronutrientes (Tabla 1). En cuanto a la Progresión de la enfermedad: cambio en peso, IMC y talla en niños 12 estudios evaluaron al menos una de ellas.

10.2.3 Estado del VIH

Siete estudios incluyeron personas con VIH y algunos presentaron resultados por separado de participantes con VIH negativo (Tukvadse N, et al., 2015; Villamor E, et al., 2008; Semba R, et al., 2007; Lawson L, et al., 2010; Wejse C, et al., 2009; Martineau A, et al., 2011; Mehta S, et al., 2011)(78,100,112,73,116–118). Dos de los estudios que presentaron resultados para los participantes VIH-positivos y VIH-negativos por separado utilizaron aleatorización estratificada (Villamor E, et al., 2008; Wejse C, et al., 2009) (117,118), pero en tres estudios los participantes fueron sometidos a prueba para el VIH después de la aleatorización (Semba R, et al., 2007; Lawson L, et al., 2010; Mehta S, et al., 2011) (100,112,73), y por lo tanto en el análisis de subgrupos por estatus VIH no se podría decir que sean verdaderamente aleatorizados. Dos estudios incluyeron individuos con VIH positivo y VIH negativo y reportaron números pero no presentaron resultados por separado (Martineau A, et al., 2011; Tukvadse N, et al., 2015) (78,116). Ninguno de los participantes recibía tratamiento antirretroviral.

Un estudio se detuvo temprano cuando los antirretrovirales llegaron a estar disponibles localmente (Semba R, et al., 2007) (73). Tres estudios excluyeron a personas con infección por VIH (Nursyam E, et al., 2006; Armijos R, et al., 2010; Daley P, et al., 2015) (87,108,113), y seis estudios no mencionaron la infección por el VIH (Karyadi E, et al., 2002; Seyedrezazadeh E, et al., 2006; Pakasi T, et al., 2010; Kota S, et al., 2012; Ginawi I, et al., 2013; Singh A, et al., 2013) (85,109–111,114,115).

10.2.4 Distribución geográfica de desarrollo de los estudios

Los estudios fueron realizados en los siguientes lugares:

- África: Guinea-Bissau (Wejse C, et al., 2009) (97), Tanzania (Villamor E, et al., 2008; Mehta S, et al., 2011) (46,96), Malawi (Semba R, et al., 2007) (92), y Nigeria (Lawson L, et al., 2010) (90).
- Asia: Indonesia (Karyadi E, et al., 2002; Nursyam E, et al., 2006; Pakasi T, et al., 2010) (31,88,91), Irán (Seyedrezazadeh E, et al., 2006)(93) y India (Daley P, et al., 2015; Ginawi I, et al., 2013; Kota S, et al., 2012; Singh A, et al., 2013) (86,87,89,94).
- América del Norte: México (Armijos R, et al., 2010) (33).
- Europa: UK (Martineau A, et al., 2011) (22) y Georgia (Tukvadse N, et al., 2015) (95).

10.2.5 Intervenciones

Tres estudios evaluaron suplementación con multi-micronutrientes (Mehta S, et al., 2011; Semba R, et al., 2007; Villamor E, et al., 2008) (100,73,114,116,117) los demás estudios evaluaron la ingesta de uno o dos micronutrientes.

10.3 Características de los estudios excluidos

Se excluyeron 23 estudios dadas las siguientes características: Un estudio en el que se solicitó más información del autor pero no fue entregada (Mamun A; 2014) (119). Uno por presentar micronutriente en grupo placebo (Visser M, et al., 2011) (120), cinco estudios factoriales; (Mily A, et al., 2015; Range N, et al., 2005; Friis H, et al., 2006; Ralph A, et al., 2013; Lodha R, et al., 2014) (92,95,121,71,122), seis con resultados no medidos o de interés para el estudio (Mamun SA., 2007; Jones J, et al., 2014; Kawai K, et al., 2014 (publicado con Villamor), Gwinup, et al., 1981; Lodha R, et al.,2013; Srivastava GN, et al., 2011) (123–128). Uno por intervención por vía no oral

(Salahuddin N, et al., 2013) (129). Seis no correspondían a estudios clínicos: (Isanaka S, et al., 2012; Reed J., 2011; Ziegler T, et al., 2014; Mirsaeidi M, et al., 2005; Hanekon W, et al., 1999, Rao N, et al., 2012) (124,130–134) uno no correspondía a enfermedad de interés (Fox W, et al., 1969) (135) (Tabla 2-4).

Un estudio está actualmente en espera de clasificación en espera de más información, ya que solo se pudo obtener resumen (Chandra, et al., 2004) (136). Un estudio en curso aun no publicado Wang Q, et al., 2013 (137).

10.4 Riesgo de sesgo

10.4.1 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se evidenció que la mayoría de los estudios mostraron bajo riesgo: (Daley P, et al., 2015; Lawson L, et al., 2010; Martineau A, et al., 2011; Mehta S, et al., 2011; Tukvadse N, et al., 2015; Villamor E, et al., 2008; Semba R, et al., 2007; Wejse C, et al., 2009) (22, 46, 86, 90, 92, 95-97) en todos los ítems de evaluación evidenciaron un bajo riesgo; y en los siguientes estudios en la mayoría de sus ítems presentaron bajo riesgo de sesgo: (Pakasi T, et al., 2010; Nursyam E, et al., 2006; Karyadi E, et al., 2002; Ginawi I, et al., 2013) (31, 87, 88, 91).

En cuanto a los datos de resultados incompletos cinco estudios tuvieron altas pérdidas de seguimiento (>10%) sin embargo, estas fueron equivalentes en todos los grupos de intervención por lo tanto se clasificaron como bajo riesgo (Karyadi E, et al., 2002; Ginawi I, et al., 2013; Semba R, et al., 2007; Pakasi T, et al., 2010; Tukvadse N, et al., 2015) (31, 87, 88, 92, 95) (Figura 2), se muestra justificación de cada estudio en la Tabla 1.

10.4.2 Riesgo de sesgo entre los estudios

Se encontró que el sesgo con mayor evaluación de bajo riesgo fue el sesgo de desgaste con un 100% de cumplimiento, porque aunque hubo pocos datos faltantes o censuras se consideró que no cambiaban el curso de los desenlaces verdaderos que se midió, además fueron equivalentes en los grupos con motivos similares y por lo tanto no hay repercusión clínica importante sobre la estimación del efecto de la intervención.

El sesgo de generación de la secuencia aleatoria y de ocultamiento de la asignación presentaron mayor porcentaje de riesgo de sesgo no claro con un porcentaje menor del 50% la última evaluación, el único ítem que presentó una evaluación con alto riesgo de sesgo fue la notificación selectiva de resultados (Figura 3).

10.5 Resultado de las intervenciones

10.5.1 Intervención 1. Multivitaminas y Oligoelementos versus Placebo

Dos estudios en adultos tratados para probar conversión de esputo negativos en la TB pulmonar en adultos (Semba R, et al., 2007; Villamor E, et al., 2008) (92,96) y un estudio en niños (Mehta S, et al., 2011) (46) compararon múltiples suplementos diarios de micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) con placebo. Las dosis exactas de los constituyentes individuales oscilaban entre una y 10 veces de la DRI y se muestra en la tabla 5.

10.5.1.1 Dosificación de los regímenes de suplemento.

En resumen: Vitamina A (1 a 3 DRI), vitaminas B (1 a 10 DRI), vitamina C (5 DRI), vitamina D (aproximadamente 1 a 2 DRI), vitamina E (5 a 15 DRI), zinc (1 DRI) y

selenio (1 a 2 DRI). Los participantes recibieron suplementos diarios durante dos meses (Mehta 2011) (46) y en dos estudios recibieron suplementos diarios para 24 meses (Semba 2007 y Villamor 2008) (92,96).

10.5.1.2 Resultados en la mortalidad.

El número de muertes por Tuberculosis y el número de estudios fueron sustancialmente bajos, evidenciándose un DR -0.01 IC 95% [-0.04, 0.03] (Figura 4) (Tres estudios y 2290 participantes). Las muertes fueron más comunes en los pacientes con placebo pero no hubo diferencias entre micronutrientes y placebo.

10.5.1.3 Resultados En Conversión De Esputo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el suplemento y grupo control en la conversión de cultivo de esputo o frotis de positivo a negativo en un mes (Villamor 2008), 887 participantes, (Figura 5) con un DR 0.04 IC 95% [-0.01, 0.08].

10.5.1.4 Resultados en radiografía de tórax.

Mehta 2011 no logro demostrar diferencia significativa en la disminución de imágenes anormales en la radiografía de tórax después de seis meses de intervención entre los niños DR 0.01 IC 95% [-0.11, 0.13] (Figura 6).

10.5.1.5 Resultados en la adherencia.

En cuanto a la adherencia al tratamiento Semba 2007 muestra que un poco mayor en el grupo de micronutrientes pero no alcanza a ser estadísticamente significativo DR 0.01 IC95% [-0.02, 0.04] (Figura 7).

En este grupo no midieron parámetros nutricionales como peso, IMC o talla.

10.5.2 Micronutrientes Individuales

10.5.2.1 Intervención 2. Vitamina A versus Placebo

(DRI: 900 µg/3000 UI por día) vs placebo

10.5.2.1.1 Dosificación de los regímenes de suplemento.

Dos estudios compararon directamente la vitamina A sola, versus Placebo (Ginawi 2013 IND: vitamina A 5000 UI; Pakasi 2010: vitamina A 5000 UI diarios) (31,87).

10.5.2.1.2 Resultados en la mortalidad.

La suplementación con vitamina A sola no demuestra algún efecto sobre la mortalidad (Pakasi 2010, 158 participantes, Figura 8), DR: 0.02 IC 95%: [-0.04, 0.07] sin alcanzar un efecto clínicamente importante.

10.5.2.1.3 Resultados en la adherencia.

Este mismo estudio además de Ginawi 2013 documenta que la adherencia al tratamiento no tiene efecto estadísticamente significativo con 246 participantes (Figura 9) DR -0.09 IC 95% [-0.19, 0.00].

10.5.2.1.4 Resultados en conversión de esputo.

Pakasi 2010 demuestra que suplementación con vitamina A por sí sola no tuvo efecto sobre el número de participantes que presentaron baciloscopia negativa después de dos semanas 158 participantes DR 0.07 IC 95% [-0.07, 0.22] (Figura 12), a un mes este mismo estudio sigue sin demostrar cambios con vitamina A DR 0.02 IC 95%[-0.11,

0.15] (Figura 13); a los dos meses Pakasi 2010 y Ginawi 2013 con 246 participantes no demuestran cambios estadísticamente significativos (Figura 14) DR -0.05 IC 95% [-0.13, 0.04].

10.5.2.1.5 Resultados en radiografía de tórax.

En cuanto a los signos respiratorios Pakasi 2010 no demuestra que hubo diferencias estadísticamente significativas a los dos meses en la disminución de cavitaciones; DR: 0.08 IC 95% [-0.04, 0.21] (Figura 10) ni a los seis meses DR 0.01 IC 95% [-0.05, 0.07] (Figura 11).

10.5.2.1.6 Resultados en la recuperación nutricional y calidad de vida.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el IMC medido entre los grupos al segundo mes Pakasi 2010 con 158 participantes, con una: DM 0.30: IC 95% [-0.42, 1.02] y a los seis meses sigue sin demostrar diferencias estadísticamente significativas DM -0.30 IC 95% [-1.09, 0.49] (Figura 15,16).

10.5.2.1.7 Diferencias en valores séricos.

En cuanto a valores de leucocitos al segundo y sexto mes Ginawi 2013 con 88 participantes no muestra diferencias significativa en la disminución de valores de leucocitos con un DM -7.66 IC 95% [-536.37, 521.05] y DM 433.67 IC 95% [-15.96, 883.30] respectivamente, (Figura 17,18) en cuanto a la hemoglobina este mismo estudio y Pakasi 2010 con 246 pacientes al segundo mes demuestra mejoría con un diferencia estadísticamente significativa con un DM 0.48 IC95% [0.10, 0.86], de igual manera a los seis meses con un DM 0.45 IC95% [0.14, 0.76] mejora con 0.45gr/dl demostrando diferencias significativas (Figura 19-20)

10.5.2.2 Intervención 3. Zinc versus Placebo

(DRI: 11 mg / día)

10.5.2.2.1 Dosificación de los regímenes de suplemento.

Tres estudios compararon directamente el zinc diario administrado versus placebo (Ginawi 2013: 15 mg de sulfato de zinc diario; Lawson 2010: zinc elemental de 90mg 2 veces por semana; Pakasi 2010: 15mg de sulfato de zinc diariamente) (31, 87,90).

10.5.2.2.2 Resultados en la mortalidad..

Lawson y Pakasi 2010 con 395 pacientes se observó efecto en mayor mortalidad con zinc del 4% con un DR 0.04 IC95% [0.00, 0.08], estas muertes según Lawson fueron en su mayoría en pacientes con VIH positivo (Figura21).

10.5.2.2.3 Resultados en la adherencia.

No se demostró diferencia entre la adherencia al tratamiento con tres estudios Ginawi 2013, Pakasi 2010, Lawson 2010, con 485 participantes, una DR -0.04 IC95% [-0.11, 0.04] (Figura22).

10.5.2.2.4 Resultados en conversión de esputo.

No hubo diferencias entre los grupos en el número de pacientes en la conversión de cultivo de esputo a negativo a la segunda semana de intervención con un DR -0.11 IC95% [-0.26, 0.04] con 162 pacientes (Pakasi 2010), a las cuatro semanas este mismo estudio muestra un DR -0.02 IC95% [-0.15, 0.11] (Figura 23,24); al segundo mes

Ginawi, Lawson y Pakasi no muestran diferencias con una DR 0.04 IC95% [-0.02, 0.11] con 485 participantes y finalmente al sexto mes Lawson un DR 0.05 IC95% [-0.08, 0.17] (Figura 25,26).

10.5.2.2.5 Resultados en radiografía de tórax.

En cuanto a imágenes de tórax la disminución de cavitaciones en rayos X de tórax al segundo mes con 395 pacientes Lawson 2010 y Pakasi 2010 muestran una reducción considerable en el grupo experimental sin embargo, no alcanza diferencia estadística con una DR -0.07 IC95% [-0.15, 0.01], al sexto mes estos mismos estudios siguen sin diferencia estadística con una DR -0.01 IC95% [-0.10, 0.08] (Figura 27, 28).

Lawson 2010 midió la disminución de anormalidades en la radiografía de tórax al segundo mes con una DR -0.01 IC95% [-0.14, 0.11] y al sexto mes una DR 0.04 IC95% [-0.06, 0.15] sin significancia estadística (Figura 29,30).

10.5.2.2.6 Resultados en signos y síntomas.

Lawson 2010 al segundo mes con 233 participantes del grupo de zinc no muestran cambios en la fiebre con un DR 0.03 IC95% [-0.02, 0.07], en la presentación de hemoptisis un DR -0.00IC 95% [-0.05, 0.05], el dolor en el pecho de igual manera no mostro cambios DR -0.05 IC95% [-0.17, 0.07], la tos un DR -0.07 IC95% [-0.17, 0.03] (Figura 31-34). Al sexto mes el mismo estudio el dolor en el pecho presenta una DR 0.02 95% [-0.06, 0.11], la tos DR -0.03 IC95% [-0.15, 0.10], la hemoptisis DR 0.01 IC95% [-0.01, 0.03] en cuanto a la fiebre DR-0.01 IC95% [-0.03, 0.01] sin lograr diferencia estadística (Figura 35-38).

10.5.2.2.7 Recuperación nutricional y calidad de vida

Pakasi y Lawson 2010 no encontraron diferencia estadística en el IMC a dos o seis meses (395 pacientes) con un DM 0.59 IC95% [-0.36, 1.55] y DM 0.33 IC95% [-0.29, 0.96] respectivamente (Figura 39,40). Sin embargo, Lawson muestra a los dos meses un DM 1.20 IC95% [0.04, 2.36] con diferencia estadística significativa.

Lawson 2010 con 233 participantes al segundo mes reporto para la ganancia de peso un DM 3.10 IC95% [0.66, 5.54] encontrándose una diferencia estadísticamente significativa y al sexto mes un DM 3.10 IC95% [0.66, 5.54] con similares características (Figura 41,42).

Lawson 2010 con 233 participantes al 2 mes en la evaluación de la escala de karnofsky mostro una DM -0.80 IC95% [-3.37, 1.77] y al sexto mes DM -1.50 IC95% [-3.69, 0.69] sin lograr diferencia estadísticamente significativa (Figura 43,44).

10.5.2.2.8 Diferencias en valores séricos

En cuanto a valores de leucocitos al segundo y sexto mes Ginawi 2013 y Lawson 2010 con 323 participantes no muestra diferencias significativa en la disminución de valores de leucocitos con un DM 0.09 IC95% [-0.32, 0.50] y DM -0.04 IC95% [-0.36, 0.27] respectivamente (Figura 45,46); en cuanto a la hemoglobina estos mismos además de Pakasi 2010 con 485 participantes al segundo mes no demuestran mejoría sin diferencia estadísticamente significativa con una DM 0.26 IC95% [-0.04, 0.56], contrastando con el sexto mes con una DM 0.32 IC95% [0.05, 0.59] mejora un 32% demostrando diferencias significativas (Figura 47,48).

10.5.2.3 Intervención 4. Vitamina A Plus Zinc versus Placebo

(DRI: vitamina A 900 µg/3000 IU, zinc 11 mg día)

10.5.2.3.1 Dosificación de los regímenes de suplemento.

Seis estudios compararon la combinación del zinc más vitamina A versus placebo (Ginawi 2013: vitamina A 5000 IU y 15 mg de sulfato de zinc; Singh 2013: 25000 IU vitamina A y 50 mg de sulfato de zinc, una vez por día por 10 días y tres veces a la semana por 2 meses; Karyadi 2002: vitamina A 5000 IU y zinc 15 mg diario por 6 meses; Armijos 2010: vitamina A 5000 IU plus zinc 50 mg diario por cuatro meses; Lawson 2010 : vitamina A 5000 IU/día plus 90 mg elemental zinc a la semana por 6 meses; Pakasi 2010: vitamina A 5000 IU plus 15 mg sulfato de zinc diario por seis meses) (31,33,87,88,90,94) .

10.5.2.3.2 Resultados en la mortalidad.

Tres estudios Armijos 2010, Lawson 2010 y Pakasi 2010 con 424 pacientes midieron los efectos de los micronutrientes en la mortalidad con un DR 0.02 IC95% [-0.03, 0.08] (Figura 49) sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

10.5.2.3.3 Resultados en la adherencia.

No lograron demostrar diferencia estadísticamente significativa entre la adherencia al tratamiento con cuatro estudios Ginawi 2013, Pakasi 2010, Lawson 2010, Karyadi 2002 con 577 participantes, un DR -0.04 IC95% [-0.11, 0.03] (Figura 50).

10.5.2.3.4 Resultados en conversión de esputo.

En cuanto a la conversión de esputo a negativo de participantes con tuberculosis a las dos semanas fueron evaluadas por Singh 2013 encontrando diferencia estadísticamente significativa con un DR 0.38 IC95% [0.03, 0.73] estadísticamente significativo, a la cuarta semana Armijos 2010, Karyadi 2002, Pakasi 2010 con 301 participantes contrastan sin demostrar diferencia estadística con un DR -0.00 IC95% [-0.08, 0.08]; Karyadi a la sexta semana encuentra diferencia estadísticamente significativa en la conversión, muestra superioridad en la conversión del grupo de micronutrientes, estos datos se extrapolaron de grafica que muestran en artículo del estudio DR 0.20 IC95% [0.02, 0.38] (Figura 51-53).

Al segundo mes de tratamiento Armijos 2010, Karyadi 2002, Lawson 2010, Ginawi 2013 y Pakasi 2010 un DR 0.04 IC95% [-0.02, 0.10]; en la misma condición estadística de anteriores meses con 382 pacientes al sexto mes de seguimiento Armijos 2010, Karyadi 2002, Lawson 2010 siguen sin poder demostrar diferencia estadísticamente significativa con un DR 0.03 IC 95% [-0.06, 0.12] (Figura 54,55).

10.5.2.3.5 Resultados en radiografía de tórax.

En cuanto a imágenes de tórax la disminución de cavitaciones en rayos x de tórax al segundo mes con 495 pacientes Lawson 2010, Karyadi 2002 y Pakasi 2010 no demuestran reducción en el grupo experimental con un DR -0.02 IC95% [-0.10, 0.05]. Al sexto mes este mismo grupo de estudios siguen sin diferencia estadística con una DR 0.01 IC95% [-0.04, 0.06] (Figura 56, 57).

Lawson 2010 midió anormalidades en la radiografía de tórax al segundo y sexto mes con un DR -0.08 IC95% [-0.21, 0.05] y DR -0.05 IC95% [-0.17, 0.06] sin significancia

estadística (Figura 58, 59).

Karyadi 2002 evaluó el área de superficie de cavitaciones al segundo mes de tratamiento con 110 pacientes sin encontrar diferencia estadísticamente significativa DM 0.62 IC95% [-0.03, 1.27], de manera inversa, al sexto mes demuestra diferencia estadísticamente significativa con una DM -0.33 IC95% [-0.60, -0.06], encontrando menor área en el grupo de vitamina A más zinc (Figura 60, 61).

10.5.2.3.6 Resultados en signos y síntomas.

Lawson 2010 al segundo mes los 233 participantes del grupo de zinc + vitamina A no muestran cambios en la fiebre con un DR 0.03 IC95% [-0.02, 0.07], en la presentación de hemoptisis DR -0.02 IC95% [-0.06, 0.02], el dolor en el pecho de igual manera no mostro cambios DR -0.08 IC95% [-0.20, 0.04], opuesto a estos resultados la tos si muestra reducción en el grupo de intervención con un DR -0.12 [-0.22, -0.01] (Figura 62-65).

Al sexto mes el mismo estudio presenta el dolor en el pecho una DR -0.06 IC95% [-0.13, 0.01], la tos DR -0.08 IC95% [-0.20, 0.04], la hemoptisis DR 0.00 IC95% [-0.02, 0.02] y la fiebre DR -0.00 IC95% [-0.02, 0.02] sin lograr evidenciar diferencias (Figura 66-69).

10.5.2.3.7 Recuperación nutricional y calidad de vida

Karyadi 2002, Pakasi y Lawson 2010 no encontraron diferencia estadística en el IMC a dos meses (495 pacientes) con un DM -0.29 IC95% [-0.85, 0.27] y al sexto mes un DM -0.58 IC95% [-0.74, -0.41] a favor del grupo placebo (Figura 70, 71).

Lawson 2010 y Karyadi 2002 con 343 participantes al segundo mes reportaron para la ganancia de peso una DM 1.10 IC95% [0.77, 1.43] con diferencia estadísticamente

significativa y al sexto mes con una DM 1.80 IC95% [-1.11, 4.72] en este mes sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, por si solo Karyadi hasta este tiempo muestra una ganancia significativa en el peso con una DM 3.10 IC95% [2.78, 3.42] con 110 participantes (Figura 72, 73).

Lawson 2010 con Karyadi 2002 con 343 participantes al segundo mes en la evaluación de la escala de karnofsky mostro una DM 0.37 IC95% [-1.40, 2.15] y al sexto mes DM 0.76 IC95% [-2.95, 4.47] sin lograr diferencia estadísticamente significativa, por si solo Karyadi demuestra una diferencia en esta escala de funcionalidad con una DM 2.50 IC95% [2.22, 2.78] a favor del grupo de micronutrientes (Figura 74, 75).

10.5.2.3.8 Diferencias en valores séricos. Los valores de leucocitos al segundo mes Ginawi 2013 y Lawson 2010 con 315 participantes no muestra diferencia significativa en la disminución de valores de leucocitos con una DM 0.40 IC95% [-0.36, 1.16], al sexto mes encuentran diferencia un DM 0.42 IC95% [0.08, 0.76] a favor del grupo placebo sin significancia clínica (Figura 76, 77).

Los valores de hemoglobina los evalúa Ginawi 2013 y Lawson 2010, Pakasi 2010, Karyadi 2002 y Singh 2013 con 603 participantes al segundo mes no muestran mejoría sin diferencia estadísticamente significativa con una DM 0.30 IC95% [-0.08, 0.68], dos de ellos Singh y Pakasi encuentran significativo el aumento de la Hb con un DM 0.69 IC95% [0.28, 1.09]. Al sexto mes excepto Singh resulta un DM 0.23 IC95% [-0.22, 0.67], en este mes también Ginawi y de nuevo Pakasi encuentran diferencia significativa en la valores de Hb un DM 0.52 IC95% [0.21, 0.83] (Figura 78, 79).

10.5.2.4 Intervención 5. Vitamina D versus Placebo

(DRI para adultos: 5 a 15 µg/200 a 600 IU por día)

10.5.2.4.1 Dosificación de los regímenes de suplemento.

Cinco Estudios Evaluaron La Suplementación Con Vitamina D Versus Placebo: Nursyam 2006: 0.25mg Diarios Durante Seis Semanas; Tukvadze 2015: 50.000 UI Tres Veces Por Semana Durante Ocho Semanas, Luego Cada Dos Semanas Durante 8 Semanas; Wejse 2008: 100.000 UI A 0, 5 Y 8 Meses; Daley 2015: 2,5mg De Vit D3 (100,000 IU Por Dosis) Una Vez Cada Dos Semanas Por Ocho Semanas Y Martineau 2011: 2,5 Mg En Los Días 0, 14, 28 Y 42 (22, 86, 91, 95, 97).

10.5.2.4.2 resultados en la mortalidad.

Tres estudios la evaluaron (Daley 2015, Martineau 2011 y Wejse 2009) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que reciben vitamina D o placebo con 760 participantes con un DR 0.02 IC95% [-0.02, 0.06] (Figura 80).

10.5.2.4.3 Resultados en conversión de esputo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de personas que lograron conversión de muestra a las cuatro semanas con un DR 0.02 IC95% [-0.04, 0.08] con 813 participantes (Tukvadse 2015, Daley 2015 y Wejse 2009) de igual manera a la sexta semana los dos últimos estudios más Nursyam 2006 no logran establecer diferencia estadísticamente significativa con un DR 0.07 IC95% [-0.04, 0.18], sin embargo, este último autor logra demostrar una diferencia estadísticamente significativa con un DR 0.24 IC95% [0.09, 0.39] (Figura 81, 82).

Al segundo mes de tratamiento los anteriores estudios siguen sin informar cambios en la

conversión de esputo con un DR 0.02 IC95% [-0.02, 0.06]. Daley 2015 evalúa la conversión al sexto mes con igual suerte, un DR 0.04 IC95% [-0.04, 0.12] (Figura 83, 84).

10.5.2.4.4 Resultados en radiografía de tórax.

En cuanto a imágenes de tórax la disminución de en la intensidad o número de imágenes Martineau 2011 evaluó al segundo mes con una DM 0.02 IC95% [-0.38, 0.42] sin encontrar diferencias estadísticas (Figura 85).

10.5.2.4.5 Recuperación nutricional y calidad de vida.

Daley 2015, Martineau 2011 y Nursyam 2006 evaluaron el IMC al segundo mes con un DM -0.10 IC95% [-0.61, 0.41] sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con 460 pacientes (Figura 86).

Daley 2015 evalúa la escala de Karnofsky al segundo mes con una DM 0.85 IC95% [-1.17, 2.87] sin diferencia estadísticamente significativa (Figura 87).

10.5.2.4.6 Diferencias en valores séricos.

Martineau 2011 evaluó valores de leucocitos al 2 mes con una DM 0.50 IC95% [-0.29, 1.29] sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (Figura 88).

10.5.2.5 Intervención 6. Vitamina D Más Calcio versus Placebo

(DRI: 5 a 15 µg-200 a 600 IU/ 1.000mg de Calcio día)

10.5.2.5.1 Dosificación De los regímenes de suplemento.

Un estudio evaluó la combinación Singh 2013: 250 IU de Vitamina D3 con 500mg Calcio: carbonato de calcio por 10 días y luego 3 capsulas semanal por 2 meses versus placebo.

10.5.2.5.2 Resultados en conversión de esputo.

Singh 2013 evaluó la conversión de esputo a la segunda, cuarta semana y segundo mes con un DR 0.22 IC95% [-0.15, 0.60]; DR 0.02 IC95% [-0.37, 0.41]; DR 0.06 IC95% [-0.20, 0.32] respectivamente en ningún periodo logra diferencia estadísticamente significativa (Figura 89-91).

10.5.2.5.3 Recuperación nutricional y calidad de vida.

Singh no encuentra diferencia estadísticamente significativa con una DM -0.77 IC95% [-2.48, 0.94] en el IMC al segundo mes en participantes con suplemento con vitamina D y Calcio (Figura 92).

10.5.2.5.4 Diferencias en valores séricos.

Singh 2013 evaluó al segundo mes valores de hemoglobina sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con una DM 0.29 IC95% [-0.11, 0.69] (Figura 93).

10.5.2.6 Intervención 7. Vitamina E y Selenio versus Placebo

(DRI: vitamina E 15 mg, selenio 55µg por día)

10.5.2.6.1 Dosificación de los regímenes de suplemento.

Un estudio comparó suplemento diario de vitamina E (140 mg) y selenio (200 µg) con placebo en adultos con esputo positivo para tuberculosis pulmonar (Seyedrezazadeh 2006) diario por cuatro meses.

10.5.2.6.2 Resultados en conversión de esputo.

Seyedrezazadeh no encontró diferencias entre el suplemento y grupos placebo en el número de participantes que tuvieron conversión en la Baciloscopia a la segunda, cuarta y sexta semana y al segundo mes de tratamiento antituberculoso con 35 participantes con una DR 0.01 IC95% [-0.24, 0.26]; DR 0.08 IC95% [-0.23, 0.38]; DR 0.21 IC95% [-0.08, 0.50]; DR 0.16 IC95% [-0.13, 0.44] (Figura 94-97).

10.5.2.6.3 Resultados en radiografía de tórax.

Midió este estudio el número de cavitaciones al segundo y sexto mes con un DR -0.10 IC95% [-0.35, 0.14] y DR -0.11 IC95% [-0.31, 0.10] respectivamente sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (Figura 98-99), ellos muestran disminución en el área de las cavitaciones en los dos periodos pero como mediana por lo cual no se muestran tales resultados.

10.6 Análisis Adicionales

Se realizó análisis de sensibilidad y se encontraron estudios que comprometieran los resultados del meta-análisis con relación a su peso estimado dentro del modelo. En el grupo de vitamina A más zinc la medida de hemoglobina al sexto mes pasa a ser significativo con la omisión de los valores del estudio de Lawson 2010, la escala de karnofsky a los 6 meses se convierte a significativo eliminando resultados de Lawson

quien tiene mayor ponderación en el grupo placebo a este tiempo, sin embargo, estas anteriores estimaciones no comprometen los resultados generales e importantes del estudio.

11. Discusión

11.1 Resumen de los principales hallazgos

Se encontró un total de 4398 pacientes en los 16 estudios, 15 estudios incluyeron solo adultos tratados con tratamiento antituberculoso y uno con niños, nueve estudios evaluaron mortalidad, 11 evaluaron Baciloscopia o cultivo negativo, 12 estudios evaluaron al menos un desenlace de: cambio en peso, IMC y talla en niños.

11.1.2 Suplementos de Multi- Micronutrientes versus Placebo

La ingesta de múltiples micronutrientes en este estudio sobre personas VIH-negativo o positivo con tuberculosis no logró demostrar efecto alguno sobre mortalidad, conversión de cultivo de esputo y demás parámetros medidos. En el caso del ensayo en Malawi puede atribuirse a que la dosis de la mayoría de los micronutrientes fueron al nivel de la dosis diaria recomendada y es importante recordar la hipótesis de que los individuos VIH-positivos pueden necesitar dosis más altas debido a la malabsorción y el aumento de la utilización de micronutrientes y más teniendo en cuenta que se acompañan de tuberculosis la cual mantiene al individuo en un estado de catabolismo activo (138). En contraste con el anterior resultado, el estudio en Tanzania que usó suplementos de multimicronutrientes cuatro a diez veces más altas que el DRI, redujo las recurrencias de tuberculosis entre los adultos VIH positivos con TB, sin embargo, estos resultados no se ven reflejados en esta revisión ya que ellos muestran resultados tal como dice después del primer hasta octavo mes de tratamiento sin definir con exactitud la temporalidad, por lo cual no fue posible extrapolar los datos en esta revisión (117).

11.1.3 Suplementos de Vitamina A versus Placebo

La ingesta de la vitamina A puede tener poco o ningún efecto sobre personas con tuberculosis, no se logró demostrar efecto alguno sobre mortalidad, conversión de cultivo de esputo, y demás desenlaces objetivo de este estudio.

En cuanto a paraclínicos Ginawi y Pakasi (31,87) al segundo y sexto mes de tratamiento demuestran mejoría en la efectividad del suplemento en el valor de la hemoglobina con una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, clínicamente no es representativa. Ginawi refiere que en el grupo de micronutrientes hubo un mayor número de pacientes con esputo negativo en los dos primeros meses, datos que no fueron mostrados, por lo cual este estudio no demuestra tal beneficio y afirma además que esta mejora se asoció con mayores concentraciones plasmáticas de retinol plasmático.

11.1.4 Suplementos de Zinc versus Placebo

En términos de conversión de esputo ninguno logro demostrar conversión temprana con suplemento apoyado por el estudio realizado en Tanzania (92) en contraste con el estudio de Indonesia quien encuentra diferencias en la conversión más temprana en el grupo de suplementos con micronutrientes y quien utilizo concentraciones más altas de vitaminas, apoyando la hipótesis necesaria de un nivel más alto de DRI (110) y Ginawi que nombra que fue más rápida en los dos primeros meses sin mostrar datos.

Lawson y Pakasi mostraron mayor mortalidad en el grupo con zinc del 4%, según Lawson la mayoría fueron en pacientes con VIH positivo sin tratamiento antirretroviral, se atribuye este resultado a que el zinc puede causar una mayor viremia del VIH y mortalidad, Doherty informo que niños malnutridos que recibían zinc más altas que la

DRI tenían mayor mortalidad (75,139), esto lo contrasta Range quien informa reducción de la mortalidad en paciente con TB coinfectados con VIH y Semba no encuentra influencia en la mortalidad (92,73) estos resultado contradictorios pueden estar influenciados por diferencias en la dosis, composición de los micronutrientes, gravedad del VIH, grado de virulencia de la TB y vulnerabilidad nutricional de la población estudiada.

Pakasi incluyo en su estudio pacientes más desnutridos y bajas dosis de micronutrientes es posiblemente la razón por la cual en conjunto con Lawson el IMC no muestra cambios significativos, sin embargo, Lawson muestra al segundo mes una ganancia estadísticamente significativa en el IMC, coincidiendo con resultados al segundo y sexto mes con una ganancia significativa del peso en el grupo de intervención.

Los tres estudios incluidos al sexto mes demuestran mejoría en la hemoglobina del 32% sin relevancia clínica.

11.1.5 Suplementos de Vitamina A Plus Zinc versus Placebo

Singh encuentra mayor conversión de esputo a la segunda semana en el grupo de intervención con un 38% más que el grupo placebo, en desacuerdo con el estudio de Range y Pakasi (92), Ginawi afirma que fue más rápida la conversión en los dos primeros meses sin mostrar datos y Karyadi (88) que a la sexta encuentra deferencia estadísticamente significativa en la conversión del grupo de zinc más vitamina A y en general hasta la octava semana este último muestra superioridad en la conversión del grupo de micronutrientes. Karyadi encuentra mayor concentración plasmática de retinol el cual inhibe la multiplicación de bacilos virulentos en macrófagos humanos cultivados (140), además, la muerte celular in vitro de macrófagos se redujo durante la deficiencia

de zinc y se restableció rápidamente después de la suplementación de zinc (55).

Armijos por su parte también muestra una conversión más acelerada en el grupo de intervención apoyada por los elevados niveles de citosinas indicando mayor actividad bactericida, por tanto la progresión de la infección por *Mycobacterium* no tratada resulta en alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa que conduce a la replicación bacteriana y a la cronicidad de la enfermedad (141), los desacuerdos pueden darse probablemente por la dosis subóptima de vitaminas como se dijo anteriormente apoyado por la conclusión en Malawi, condiciones basales de nutrición e infección por VIH.

Karyadi además al sexto mes encontró menor área de superficie de cavitaciones en el grupo de vitamina A y Zinc, esto puede ser justificado y apoyado porque el ácido retinoico se utiliza directamente por el tejido pulmonar, que es rico en receptores nucleares de este ácido (142). El zinc por su parte tiene un papel en la protección de las células de los efectos dañinos de los radicales libres y en la contribución de los macrófagos a la defensa del huésped en el sitio de infección por lo tanto un suministro adecuado de zinc puede limitar el daño de la membrana durante la inflamación y se ha demostrado la suplementación con zinc para prevenir la patología pulmonar debido a la hiperoxia inducida por el daño pulmonar en ratas (143), aunque la suplementación con vitamina A en combinación con el tratamiento antituberculoso demostró tener algunos efectos negativos sobre la respuesta clínica en niños sudafricanos con tuberculosis (94), los demás estudios no pudieron mostrar este efecto probablemente porque el grado de positividad fue más alto que este estudio.

En cuanto a síntomas Lawson (90) encuentra una reducción del 12% en la presentación de tos en pacientes con intervención lo cual implica repercusión clínica ya que limitaría el riesgo de contagio a contactos y mejor calidad de vida para el paciente.

Singh y Pakasi al segundo mes encuentran significativo el aumento de la hemoglobina con un DM 0.69 IC95% [0.28, 1.09], de igual manera al sexto mes Ginawi y de nuevo Pakasi encuentran diferencia en la valores de HB, mejorando alrededor de 1.5 g/dl en el grupo de intervención, su significancia clínica no es trascendental.

Lawson y Karyadi reportan ganancia significativa de peso a favor del grupo de intervención, es importante recalcar que la combinación de estos dos suplementos logra mejorar peso traduciéndose en mayor aporte calórico para tratar de combatir y soportar los síntomas que conllevan tener TB. Además llevar una vida más funcional demostrado además por la evaluación de la escala de karnofsky la cual en armonía con los anteriores resultados sigue demostrando una mejoría en la calidad de vida del paciente con TB tratado con micronutrientes, que aunque no es clínicamente significativa puede contribuir a soportar mejor la enfermedad como lo muestra Karyadi al sexto con una puntuación en la escala que nos arroja un DM 2.50 IC95%[2.22, 2.78], resultados apoyados por la ganancia de peso y conversión más rápida de esputo en pacientes con tratamiento anti-tuberculosis y con zinc (144).

Sin embargo, la suplementación con micronutrientes mostró un efecto sobre el resultado clínico en los primeros 2 meses y una mejora en la puntuación de Karnofsky después de los 6 meses. Los resultados de nuestro estudio con zinc y vitamina A sugieren que sería útil adaptar los regímenes actuales de tratamiento de la tuberculosis mediante la inclusión de suplementos de micronutrientes.

Puede ser posible reducir la dosificación de fármacos antituberculosos ya sea en la primera o segunda fase del tratamiento o introducir un régimen más corto, mejorando la adherencia del paciente, disminuyendo efectos secundarios de fármacos ya un menor

coste del tratamiento antituberculoso. Los estudios que midieron efectos sobre la mortalidad no encontraron diferencias.

11.1.6 Suplementos de Vitamina D versus Placebo

La ingesta de vitamina D no logro tener efecto sobre personas con tuberculosis sobre mortalidad, adherencia, parámetros nutricionales, paraclínicos ni calidad de vida.

En el desenlace de conversión de cultivo de esputo Nursyam a la sexta semana logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa y este mismo documenta que las imágenes de rayos X mostraron mejoría a la sexta semana en el 87,5% del grupo de vitamina D comparado con 65% del grupo placebo sin embargo no se midió a esta fecha este resultado, este resultado lo vio Morcos en niños con tuberculosis (15). Martineau por su parte no logra mostrar aceleración de la conversión de esputo, sin embargo en pacientes con el genotipo tt del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D logra suscitar la conversión más acelerada y justifica que en el grupo placebo hubo menor sintomatología que en el de intervención. La falta de evidencia hacia la vitamina D esta en concordancia con la mayoría de estudios como el de Daley, Tukvadze que no lograron sacar conclusiones aplicables para mejorar clínica de tuberculosis en conjunto con la vitamina D. Esto contrasta con el estudio de Range quien encontró disminución de la mortalidad en un 50% en pacientes con VIH, sin embargo este estudio combinaba varias vitaminas y no solo la D, no se sabe aún que dosis puede ser la óptima para lograr mejoras en paciente con TB, se sugiere seguir con estudios ya que la vitamina D ha demostrado tener un beneficio sinérgico al sistema inmune (145) lo cual plantea disminuir consecuencias de la TB o disminuir la conversión de la TB latente.

11.1.7 Suplementos de Vitamina D más Calcio versus Placebo

La ingesta de vitamina D más calcio puede tener poco o ningún efecto sobre personas con tuberculosis, no se logró demostrar efecto alguno sobre mortalidad, paraclínicos y parámetros nutricionales, en ninguno se encontró diferencias estadísticamente significativas, atravesando el valor nulo y no midieron conversión de cultivo de esputo, adherencia, reducción de imágenes anormales ni calidad de vida.

11.1.8 Suplementos de Vitamina E y Selenio versus Placebo

La ingesta de vitamina E más selenio puede tener poco o ningún efecto sobre personas con tuberculosis, Seyedrezazadeh asegura que hay una conversión más temprana del esputo y aclaramiento de cavitaciones, sin embargo la conversión de esputo aunque es más acelerada en el grupo de micronutrientes no es estadísticamente significativa, y las cavitaciones si muestran reducción con significancia estadística que no se muestran esos datos en este estudio ya que están medidos como medianas, es el único estudio que evalúa estos dos suplementos, por lo tanto se sugiere estudios futuros más grandes que puedan confirmar o refutar la información obtenida, no midieron adherencia, mortalidad, paraclínicos, parámetros nutricionales ni calidad de vida.

Se suponía realiza análisis por subgrupos por VIH, sin embargo la falta de estudios y añadiendo que es un factor pronóstico y como tal no es buen candidato para los análisis de subgrupos, es así como se decidió presentar solo los resultados generales del análisis.

Por otra parte la importante incidencia en niños y el impacto en la mortalidad en este grupo etario justifica la inclusión de esta población en el estudio, que aunque diferente a los adultos cursa con igual impacto en la salud, además de beneficiarse del aporte

nutricional adicional como se ha demostrado en la literatura, se pretendía el análisis de datos de esta población por subgrupos, sin embargo no se encontró un numero de estudios que cumplieran con los criterios de ingreso para lograr realizar el análisis, se sugiere para futuras investigaciones si no es posible la inclusión de un numero de estudios considerables en niños, excluirlos y dejar solo artículos en adultos.

11.2 Discusión de la metodología

11.2.1 Búsqueda de la literatura.

La estrategia de búsqueda de los diferentes estudios fue realizada de manera completa de acuerdo a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (85), incluyendo las bases de datos más relevantes, los registros de experimentos clínicos, literatura gris, búsqueda en conferencias de congresos y todos los idiomas. La estrategia de búsqueda fue realizada para cada una de las bases de datos de acuerdo a las recomendaciones internacionales de generación de secuencias de búsqueda incluyendo términos MeSH, Emtree, Decs y versión libre (103) entre los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, algunos estaban en desarrollo y otros no se lograron obtener por lo cual fueron excluidos de la revisión.

11.2.2 Limitaciones del estudio.

La limitación mas importante del estudio fue la carencia en la obtención de estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, hubo muchos artículos que encontraron resultados confiables y que gracias a un tamaño de muestra grande alcanzaron poder

estadístico, sin embargo estos eran factoriales, como se muestra en el diagrama de selección de estudios fueron cinco los que contaban con este diseño. Así pues, con el limitado numero de estudios no se pudo realizar evaluación de sesgo de publicación limitando representación del grafico de embudo.

La idea del estudio era poder obtener resultados en dos poblaciones como lo son adultos y niños, sin embargo no se logro la recolección de estudios para realizar análisis de subgrupos, ni se pudo obtener datos agrupados de niños ya que solo se contó con un solo estudio en la revisión.

Otro factor importante en los resultados de los desenlaces y comorbilidad prevalente en la tuberculosis es la presencia de VIH, por esto, era importante separar este grupo de pacientes, pero no se logró obtener mas que siete estudios con esta característica de los cuales dos utilizaron aleatorización estratificada, sin embargo, como se describió anteriormente es un factor pronostico el cual no es buen candidato para análisis de subgrupos ya que en el contexto de este estudio esta característica no modificaría el efecto de la intervención.

Algunos estudios presentaron los resultados de desenlaces de IMC, peso, Hb y conversión de esputo en medianas, actualmente Revman 5.3 no cuenta con la opción para procesar datos con esta medida, así, no se logró incluir varios resultados que podían fortalecer y potencializar desenlaces no concluyentes en este estudio.

El propósito inicial de este estudio era medir supervivencia, sin embargo, ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión midió tal desenlace, muy probablemente fue porque en los estudios la entrada de participantes fue después de la

génesis de la TB, ya que la búsqueda de estos pacientes es por sintomatología la cual se manifiesta en la mayoría de casos una vez adquirida la infección, se tendría que haber empezado el seguimiento con anterioridad al inicio de la enfermedad, lo cual no era posible; otra razón puede ser el tiempo de seguimiento que pudo no ser suficiente para esperar a que aparezca el evento. Por la anterior razón se midió como desenlace la mortalidad documentada por nueve estudios.

Tres de los estudios no documentaron los datos completos de las evaluaciones (Martineau, Pakasi y Armijos,) por tanto, este estudio completó la información a través de la obtención de datos del artículo de estudio publicado y de meta-análisis (Grobler L, et al., 2016); el único autor que envió los datos completos y se obtuvo protocolo fue el de Lawson L, et al., 2010.

El sesgo que se no logró controlar fue el de cegamiento de evaluadores, ya que los dos evaluadores de los estudios incluidos fuimos el director del trabajo y la autora de este trabajo, sin embargo, se realizó todos los esfuerzos para que este trabajo fuera lo menos sesgado, la herramienta de recolección de datos fue estandarizada para todos los estudios y se aportan todos los datos fueran o no concluyentes, y se revelan además todos los resultados que se propuso desde el protocolo si se contaba con ellos.

11.2.3 Evaluación de las fuentes de sesgo

La evaluación de la selección de los estudios desde el inicio fue realizada por dos evaluadores, con un grado de acuerdo superior al esperado, las diferencias de criterio entre evaluadores se subsanaron con la discusión teórica de los diferentes elementos, no hubo necesidad de recurrir a un tercer evaluador. Se limitó muy bien la vía por lo cual se suministran los micronutrientes, la evaluación de los resultados se definió por grupos

individuales lo cual disminuye el sesgo por agrupar diferentes intervenciones y un grupo que administraba diferentes vitaminas y oligoelementos se agruparon en diferente conjunto, así; se limitó el riesgo de sesgo al concluir resultados de los desenlaces medidos, se excluyó los estudios factoriales ya que necesitan otro tipo de análisis por lo cual era someter los datos a riesgo de sobre o subestimación del resultado.

Sin embargo hasta ahora, la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, es la mejor y más consistente herramienta que tenemos para evaluar los estudios clínicos aleatorizados y esta fue la utilizada (103,146). En ella se encontró que la mayoría de estudios incluidos en los ítems mostraron bajo riesgo de sesgo, el sesgo con mayor evaluación de bajo riesgo fue el sesgo de desgaste con un 100% de cumplimiento, se consideró que los datos faltantes o censuras no cambiaban el curso de los desenlaces, sin repercusión clínica importante sobre la estimación del efecto de la intervención.

El sesgo de generación de la secuencia aleatoria y de ocultamiento de la asignación presentaron mayor porcentaje de riesgo de sesgo no claro y una evaluación con alto riesgo de sesgo fue la notificación selectiva de resultados.

11.2.4 Evaluación de la heterogeneidad

El estadístico I^2 describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo. Para evaluar una verdadera heterogeneidad y no mezclar intervenciones y resultados que puedan dar cabida a un sesgo se evaluó heterogeneidad por cada desenlace con su respectiva intervención, así, se encontró que de 94 resultados 14 presentaron un I^2 mayor de 50%, sin embargo además de la importancia del valor de I^2 observado, se evaluó la magnitud y dirección del efecto y la fuerza del test de heterogeneidad para un veredicto más

confiable, en resumen con la anterior evaluación se encontró tres desenlaces con heterogeneidad moderada a significativa.

El IMC en el grupo de zinc más vitamina A con tres estudios, uno de ellos va en dirección opuesta y es Pakasi el cual probablemente se deba a características basales de los participantes e incurre con el bajo promedio del IMC basal de 16.5 kg/m^2 que contrasta con Lawson con 21.3 kg/m^2 , el segundo desenlace que muestra heterogeneidad es el peso con dos estudios y aunque la dirección de los resultados no es contraria, Karyadi 2002 contribuye con un aumento de peso considerable posiblemente es porque la dosis de vitamina A (5000 IU/día) y zinc (15mg/día) es mucho más alta que las de Lawson, y por último la escala de karnofsky en el grupo de vitamina A más zinc y con Lawson no logra demostrar mejoría con respecto al grupo placebo contrario a Karyadi lo cual también atribuimos a la dosis de la intervención.

11.3 Implicaciones del estudio

De acuerdo a los resultados evidenciados en el presente metanálisis, se sugiere que el uso de suplementos con micronutrientes a dosis mayores que la recomendada sobre los primeros dos meses de tratamiento de la tuberculosis pulmonar independiente del estado nutricional de base, donde están activos los bacilos podría disminuir la posibilidad de contagio, así, se conseguiría menor población enferma, menor coste de salud y cargas para la población y sistema de salud, mitigando consecuencias en la calidad de vida del paciente y familiares; esto se evidenció en población adulta, sin embargo, no se descarta que en niños pueda también tener una repercusión positiva sobre la salud del infante que cursa con TB.

Se debería contar con dosis por encima de la DRI para lograr un efecto visible, recordando que estos pacientes están por lo general inmunosuprimidos y que requieren mayor dosis para lograr efectos sobre la sintomatología y conversión acelerada de los bacilos como lo ha documentado Irlam en pacientes con VIH y embarazadas (74). El impacto sería mayor en la población más vulnerable como lo son los niños y embarazadas, por tanto inicialmente el apoyo alimentario a esta población es imprescindible para mitigar consecuencias. No es concluyente que la suplementación con estos micronutrientes mejore el curso de la enfermedad por tanto se sugiere seguir con investigaciones con ensayos clínicos en el contexto de población local con dosis óptimas para estos pacientes y con un tamaño de muestra necesario para lograr visualizar el efecto deseado.

11.4 Investigación futura

Se recomienda la elaboración de investigaciones de mayor calidad y mayor tamaño de muestra que permita evaluar la efectividad de los micronutrientes con dosis más altas de la DRI para mitigar consecuencias de la tuberculosis y disminuir posiblemente la dosis y tiempo del tratamiento anti tuberculoso evitando efectos secundarios de esta droga.

Se considera que la mayor evidencia disponible en relación a la suplementación con vitaminas y oligoelementos es limitada de forma individual con la vitamina E, se observó más estudios con vitamina A y zinc los cuales arrojan mayores resultados benéficos en la enfermedad, además se evidencia limitados ensayos en niños, por lo cual se propone realizar estudios en esta población que amerita por su alta incidencia y mortalidad. Por otra parte es importante aclarar en los estudios el estado del VIH y si

son o no tratados con terapia antirretroviral. Se sugiere investigaciones regionales en pacientes con tuberculosis con VIH negativo o positivos en manejo de terapia antirretroviral para evaluar el efecto potencializador con los micronutrientes y esta droga, no se ha explorado aun este campo en pacientes con manejo para VIH. Se sugiere tomar medidas al inicio e intermedias recalando los dos primeros meses y no tomar solo la medida final.

Un efecto sobre la mortalidad proporcionaría un fuerte amparo de apoyo financiero, mitigaría las consecuencias financieras catastróficas de la enfermedad, estos son los resultados que deben ser medidos, los ensayos futuros deben ser lo suficientemente grandes para detectar o excluir de forma fiable un efecto, la literatura sugiere que el seguimiento a un año se observa mortalidad a causa de la tuberculosis, por lo cual sería el tiempo mínimo de seguimiento para observar este resultado. No se logró demostrar un efecto beneficioso clínico importante con micronutrientes, más no implica que no existan beneficios clínicamente trascendentales. También es esencial que las medidas de cómo esto se traduce en mejoras.

12 Conclusiones

1. No se encuentran beneficios clínicamente importantes de la suplementación nutricional con micronutrientes en pacientes con tuberculosis activa. Los micronutrientes solos o en combinación no tienen efecto en la mortalidad de personas con tuberculosis.
2. Desenlaces tales como la adherencia, los cambios en la radiografía de tórax y la conversión del esputo no se benefician con el suplemento de micronutrientes. Sin embargo estudios individuales de vitamina A, zinc, combinación de los dos, además de la vitamina D logran conversión más temprana en pacientes con suplementos, disminución en anormalidades de la radiografía del tórax y mejorar en escala de funcionalidad.
3. La adición de micronutrientes logra aumentar el peso y mejora los valores de hemoglobina de los pacientes tratados.

Figuras

Figura 1. Diagrama de selección de estudios

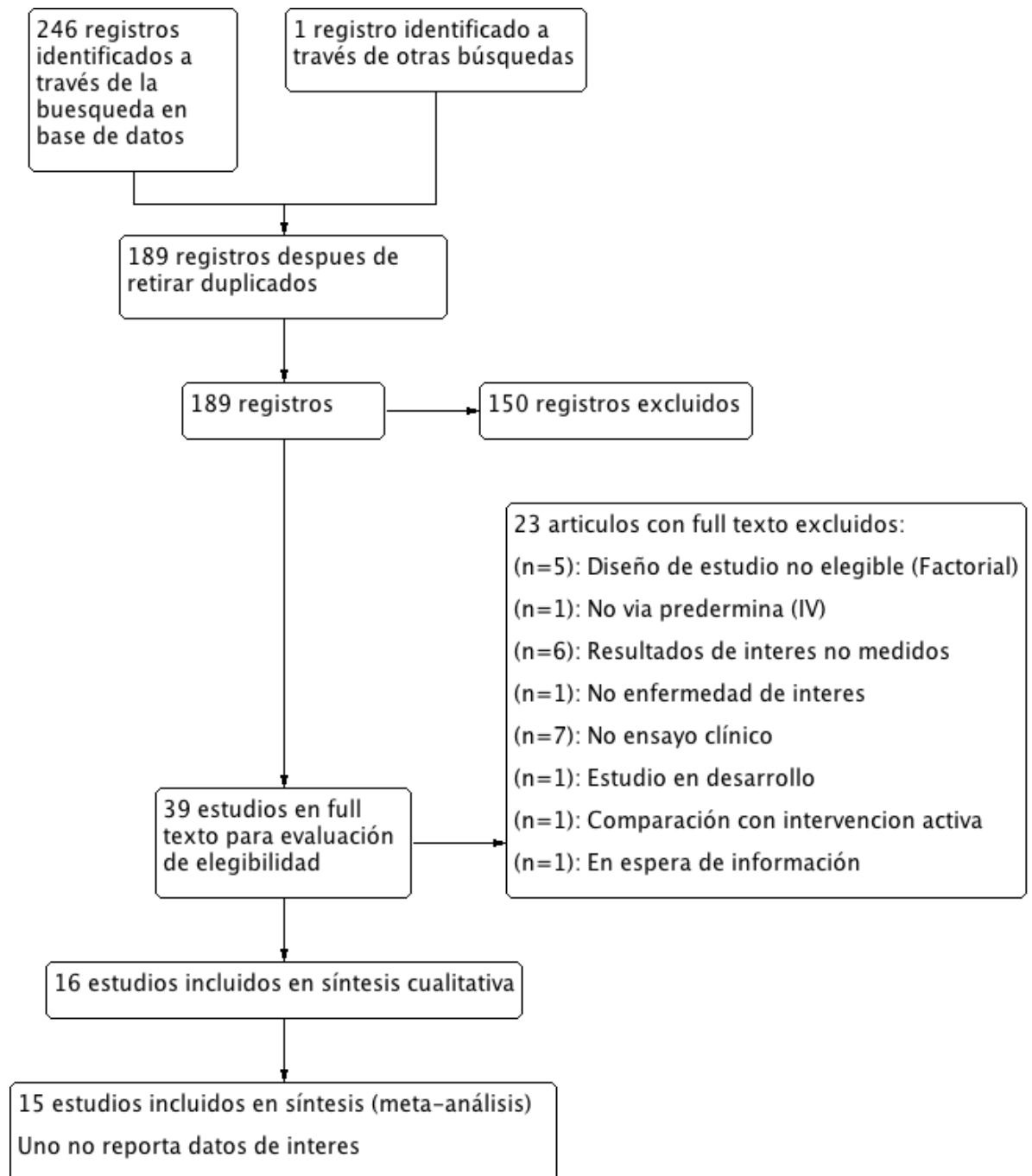
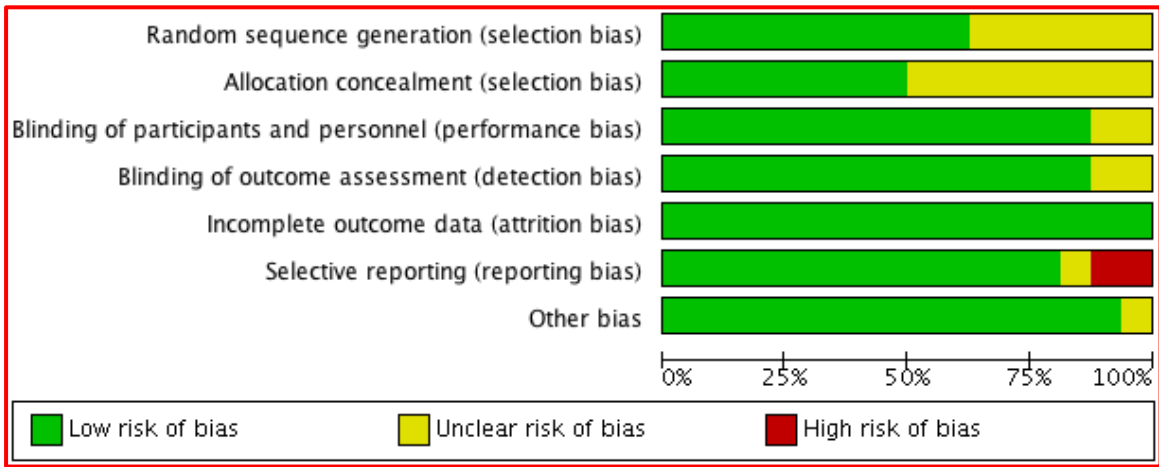


Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Armijos2010	?	?	+	+	+	-	+
Daley2015	+	+	+	+	+	+	+
Ginawi2013	?	?	+	+	+	?	+
Karyadi2002	?	?	+	+	+	+	+
Kota2012	+	?	?	?	+	+	+
Lawson2010	+	+	+	+	+	+	+
Martineau2011	+	+	+	+	+	+	+
Mehta2011	+	+	+	+	+	+	+
Nursyam2006	?	?	+	+	+	+	+
Pakasi2010	+	?	+	+	+	+	+
Semba2007	+	+	+	+	+	+	+
Seyedrezazadeh2006	?	?	+	+	+	-	+
Singh2013	?	?	?	?	+	+	?
Tukvadse2015	+	+	+	+	+	+	+
Villamor2008	+	+	+	+	+	+	+
Wejse2009	+	+	+	+	+	+	+

Figura 3. Riesgo de sesgo: Evaluación y juicio de los autores sobre cada tema de riesgo de sesgo entre los estudios incluidos



ANÁLISIS

Multivitaminas y Oligoelementos

Figura 4 – Mortalidad

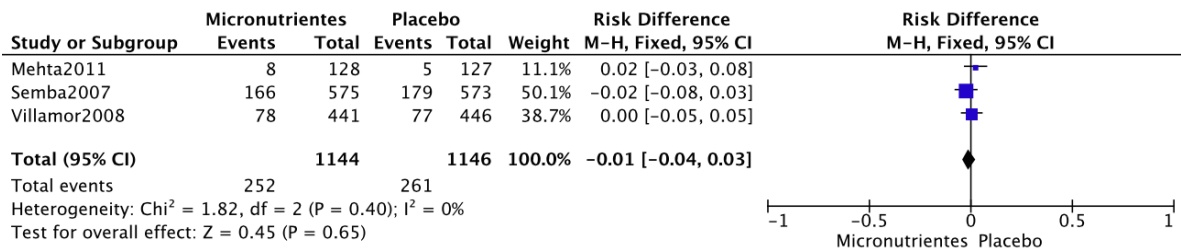


Figura 5 - Conversión de esputo cuatro semanas

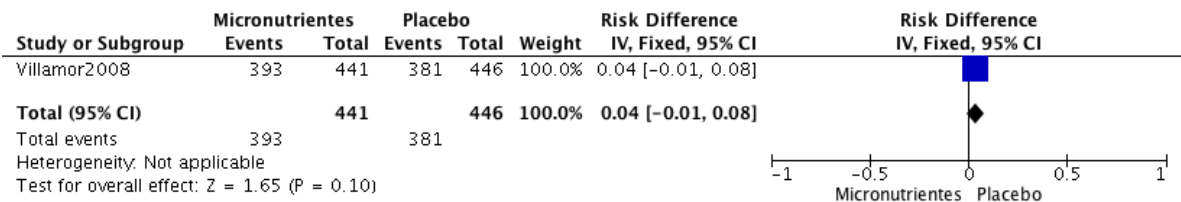


Figura 6 – Imágenes anormales en Rx de tórax

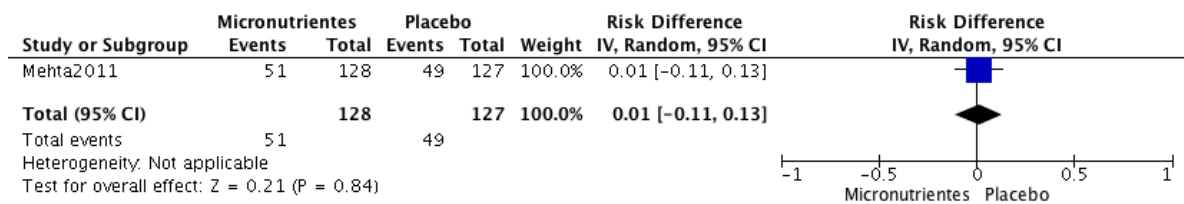
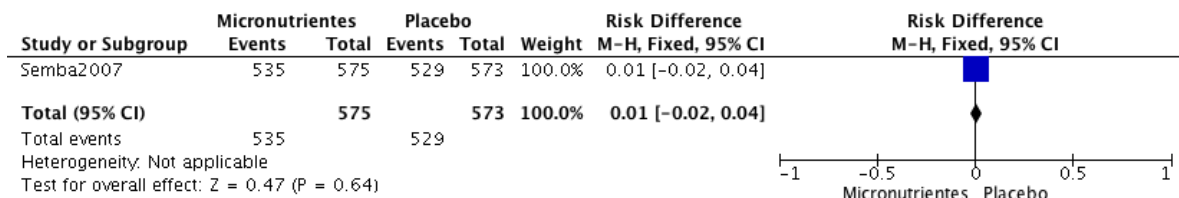


Figura 7 - Adherencia



Micronutrientes Individuales

Vitamina A versus Placebo

Figura 8 - Mortalidad

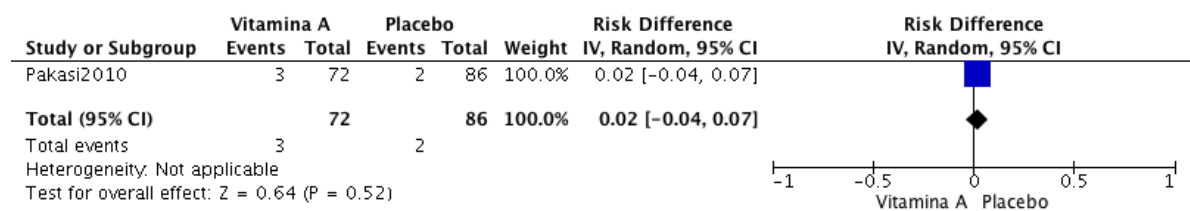


Figura 9 - Adherencia

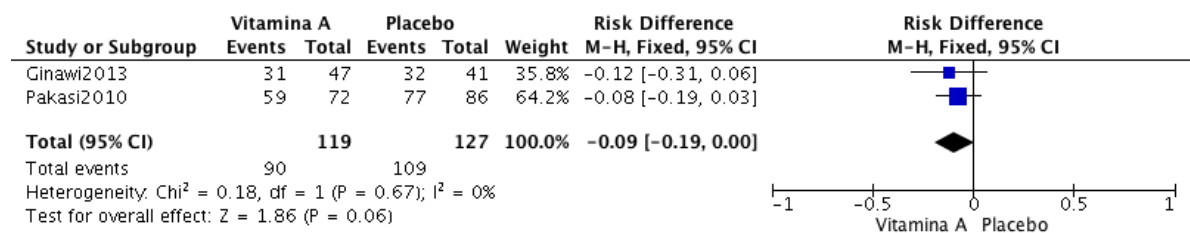


Figura 10 - Cavitaciones al segundo mes

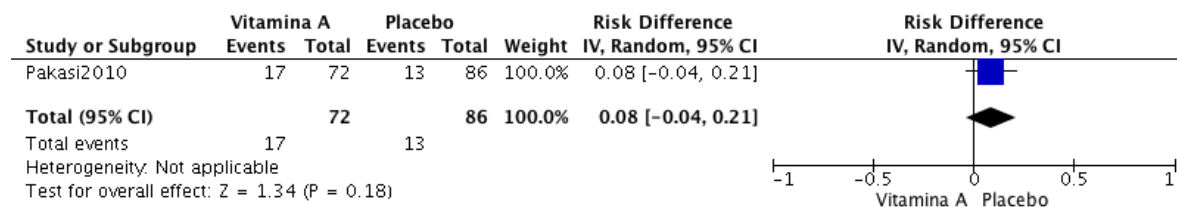


Figura 11 - Cavitaciones al sexto mes

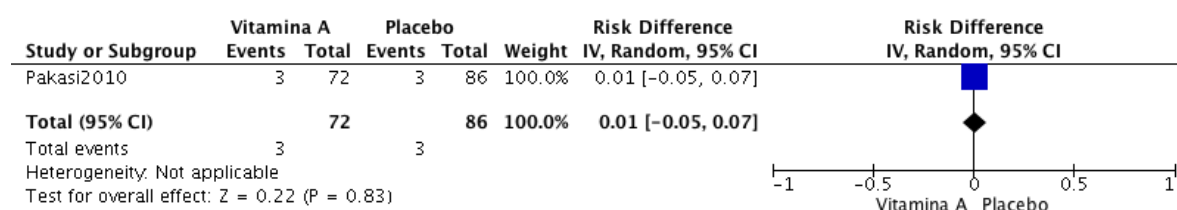


Figura 12 - Conversión de esputo a la segundo semana

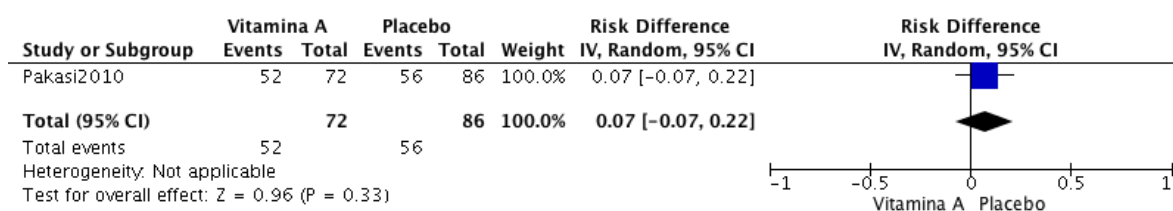


Figura 13 - Conversión de esputo cuarta semana

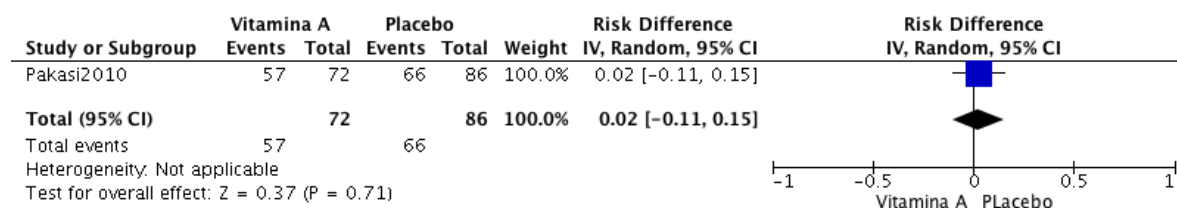


Figura 14 - Conversión de esputo segundo mes

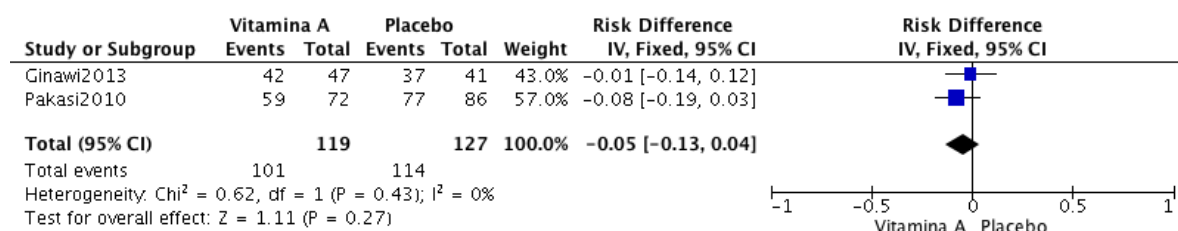


Figura 15 - IMC al segundo mes

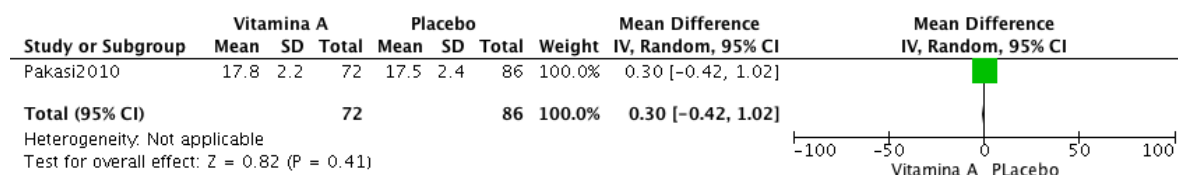


Figura 16 - IMC al sexto mes

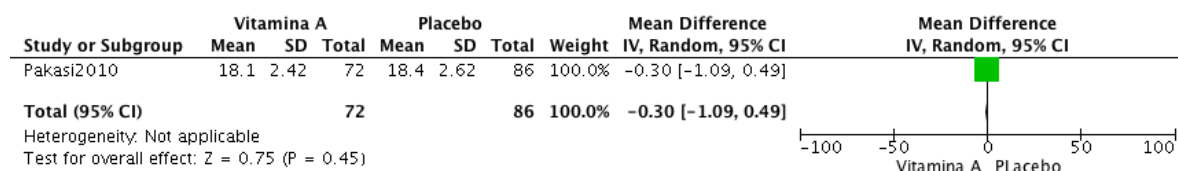


Figura 17 - Leucocitos al segundo mes

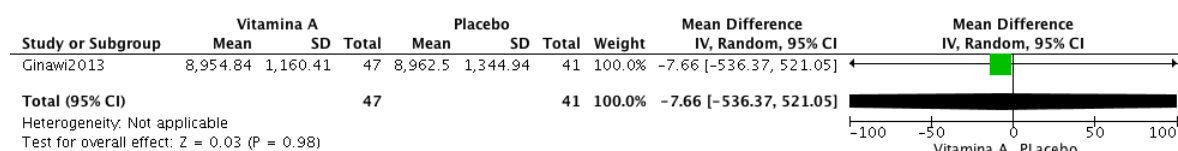


Figura 18 - Leucocitos al sexto mes

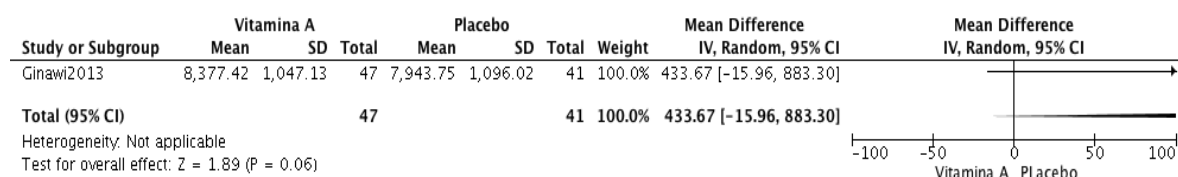


Figura 19 - Hemoglobina al segundo mes

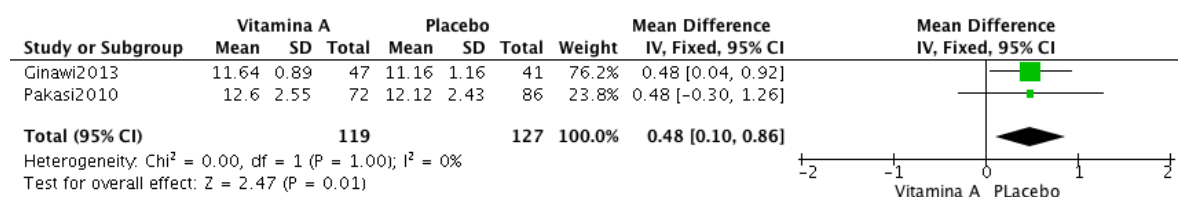
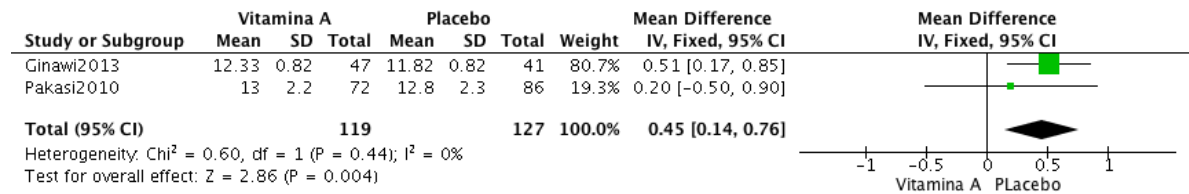


Figura 20 - Hemoglobina al sexto mes



Zinc versus Placebo

Figura 21 - Mortalidad

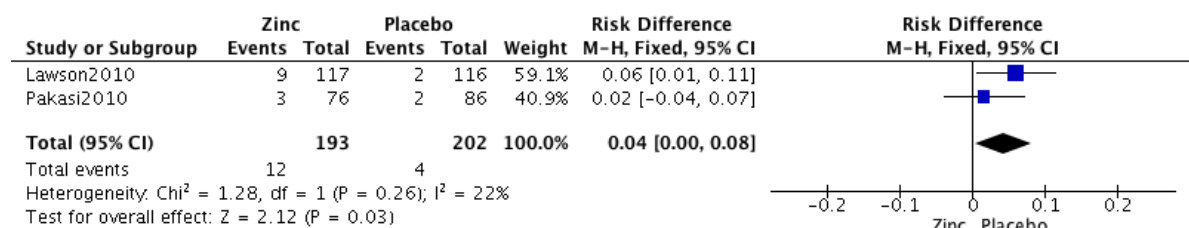


Figura 22 - Adherencia

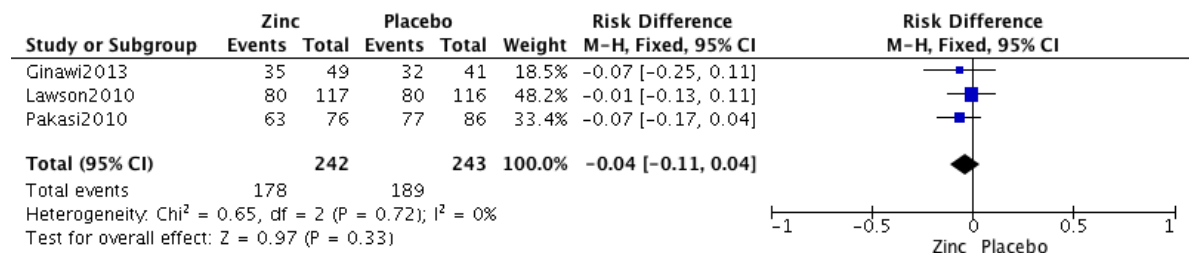


Figura 23 - Conversión de esputo segunda semana

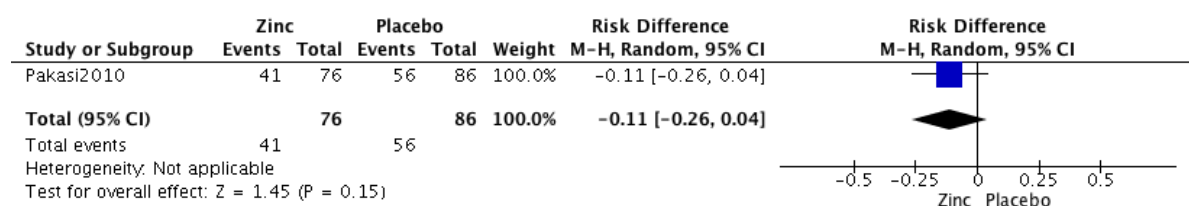


Figura 24 - Conversión de esputo cuarta semana

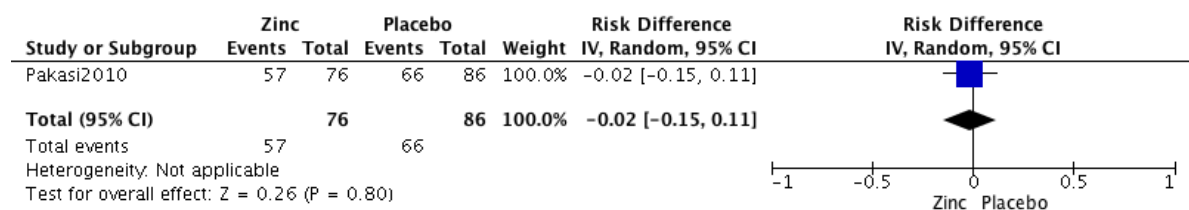


Figura 25 - Conversión de esputo segundo mes

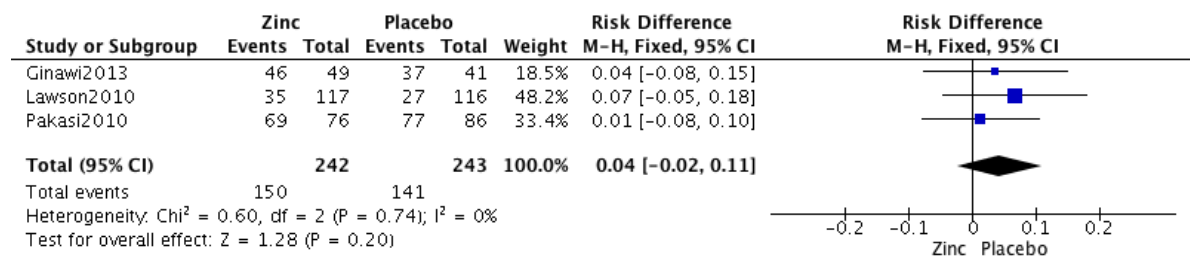


Figura 26 - Conversión de esputo sexto mes

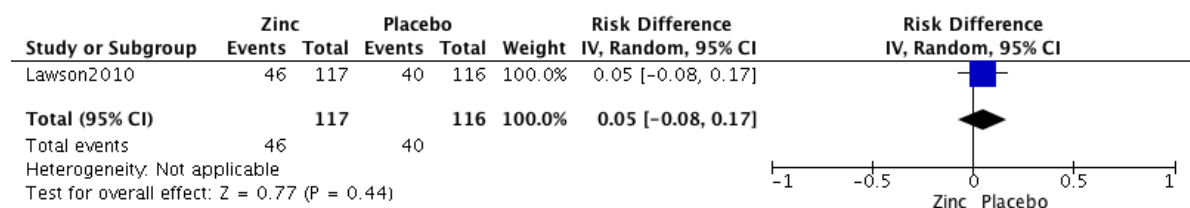


Figura 27 - Numero de cavitaciones al segundo mes

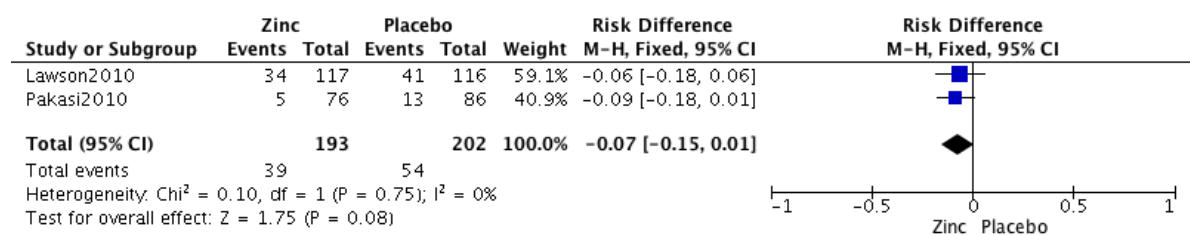


Figura 28 - Numero de cavitaciones al sexto mes

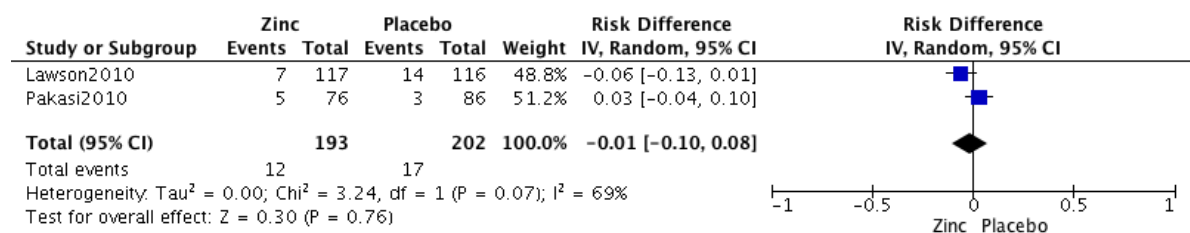


Figura 29 - Disminución en anomalías en Rx de tórax segundo mes

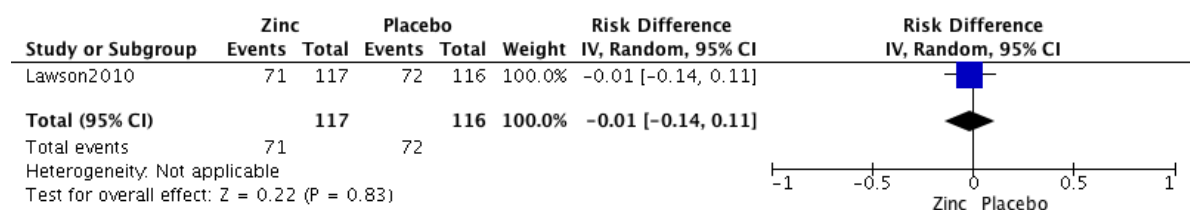


Figura 30 - Disminución en anomalías en Rx de tórax al sexto mes

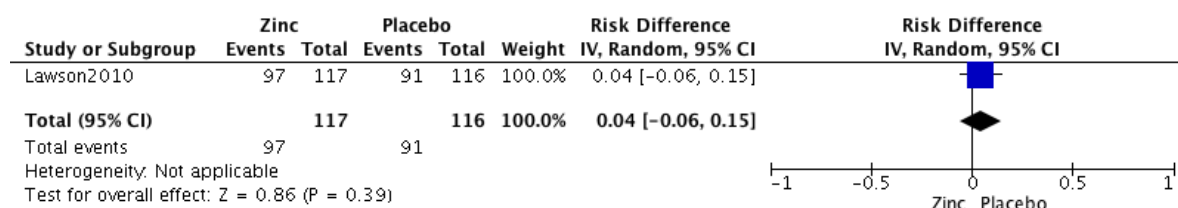


Figura 31 - Fiebre al segundo mes

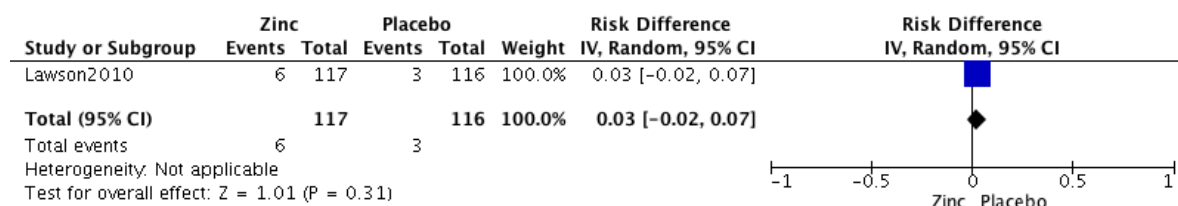


Figura 32 – Hemoptisis al segundo mes

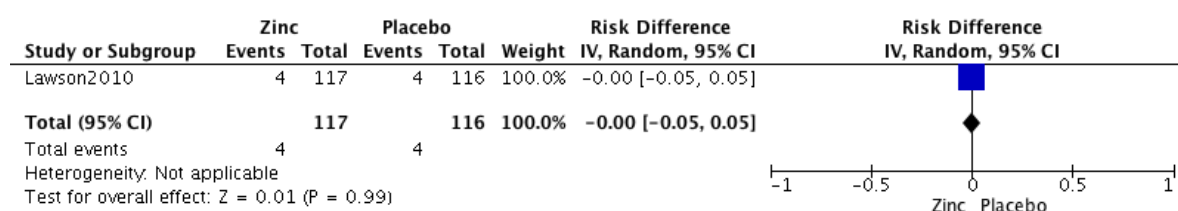


Figura 33 - Dolor en el pecho al segundo mes

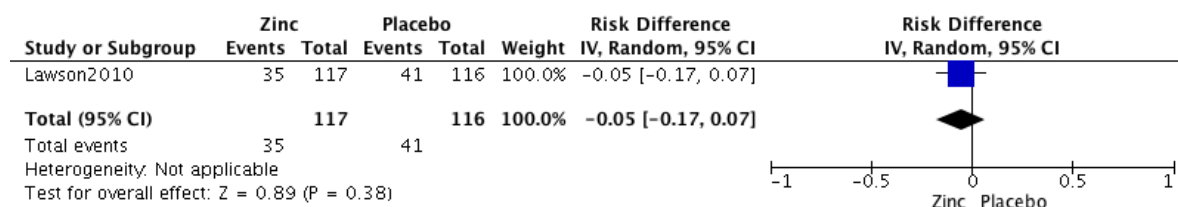


Figura 34 - Tos al segundo mes

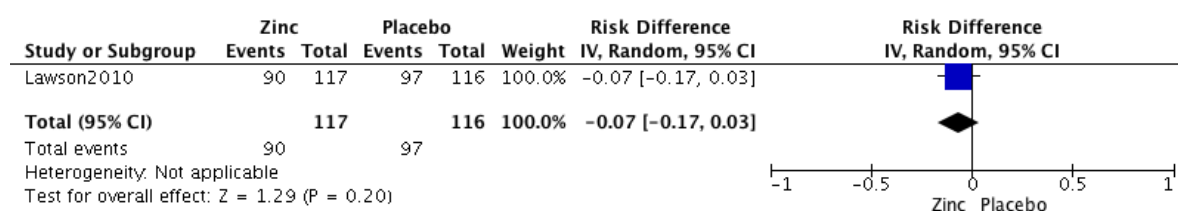


Figura 35 - Dolor en el pecho al sexto mes

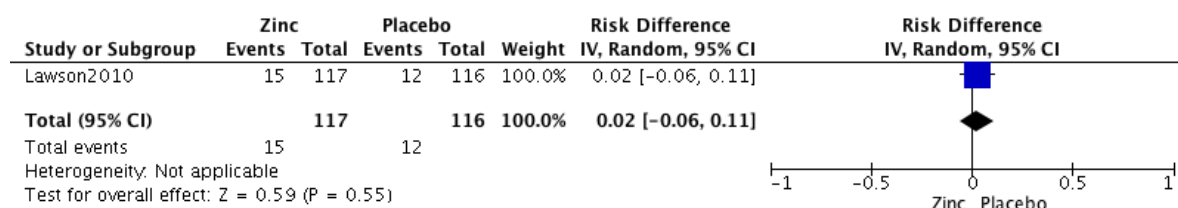


Figura 36 - Tos sexto al mes

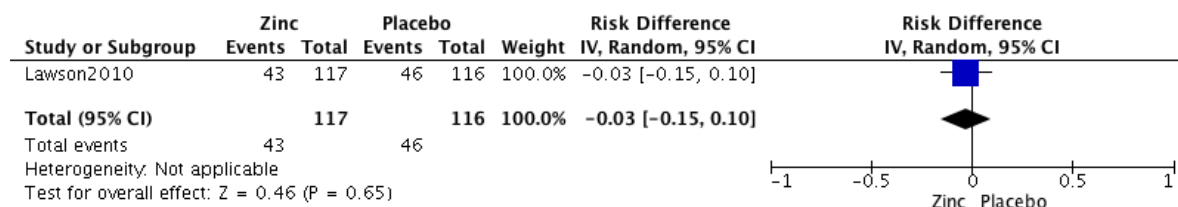


Figura 37 - Hemoptisis al sexto mes

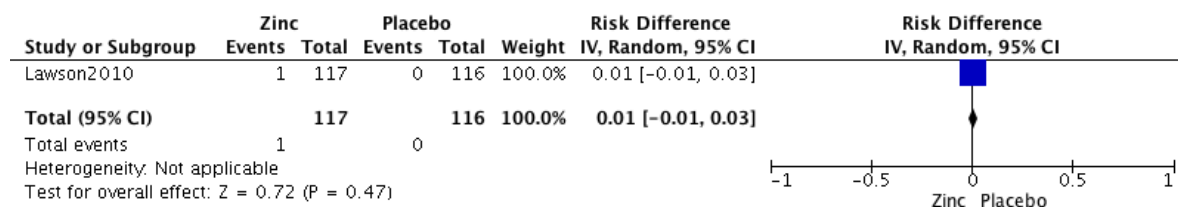


Figura 38 - Fiebre al sexto mes

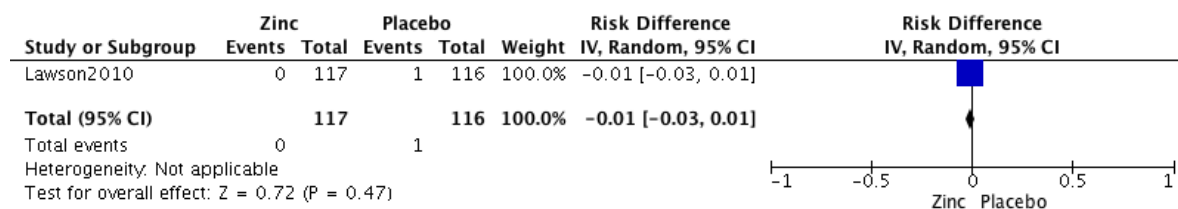


Figura 39 - IMC al segundo mes

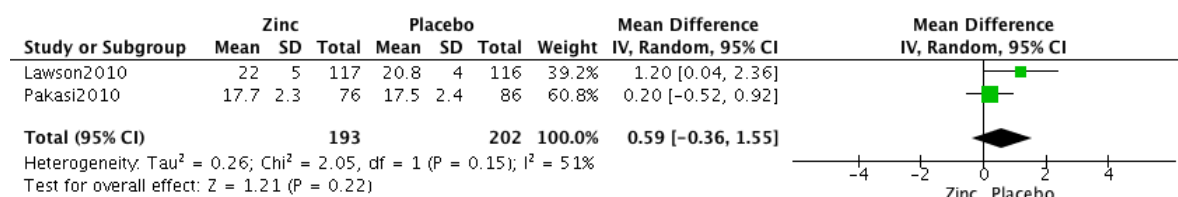


Figura 40 - IMC al sexto mes

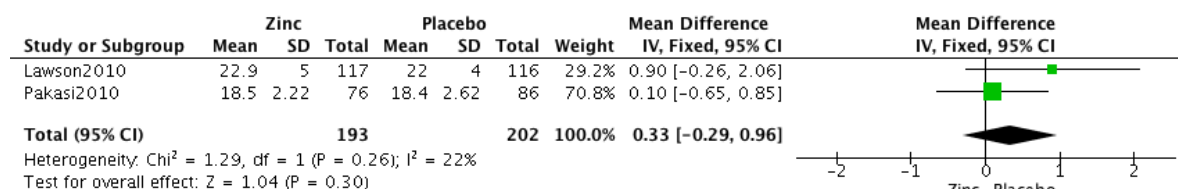


Figura 41 - Peso al segundo mes

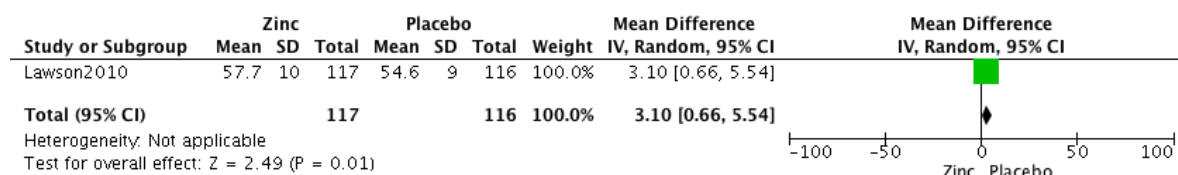


Figura 42 - Peso al sexto mes

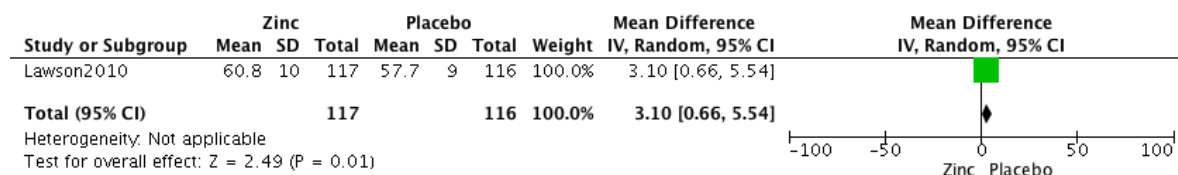


Figura 43 - Escala de Karnofsky al segundo mes

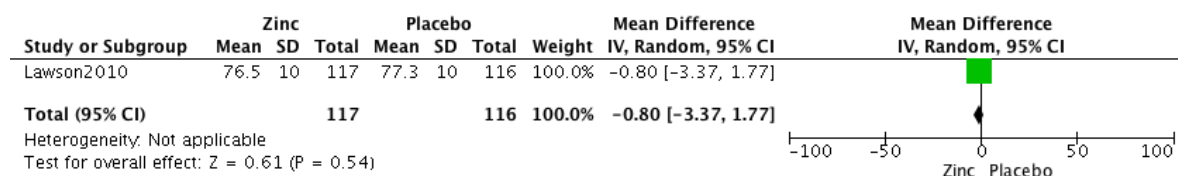


Figura 44 - Escala de Karnofsky al sexto mes

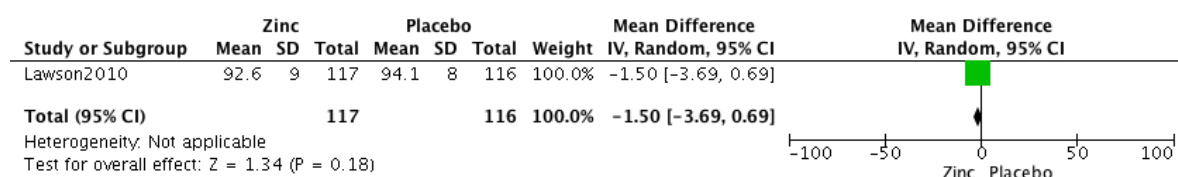


Figura 45 - Leucocitos al segundo mes

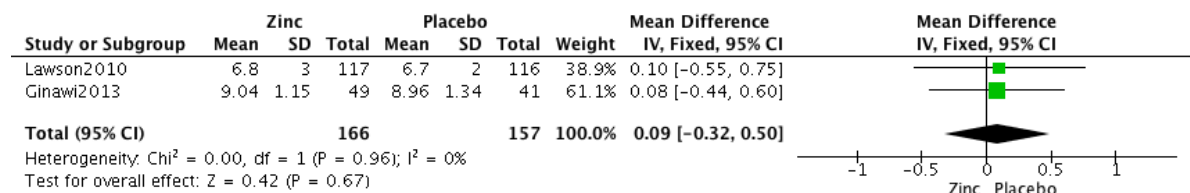


Figura 46 - Leucocitos al sexto mes

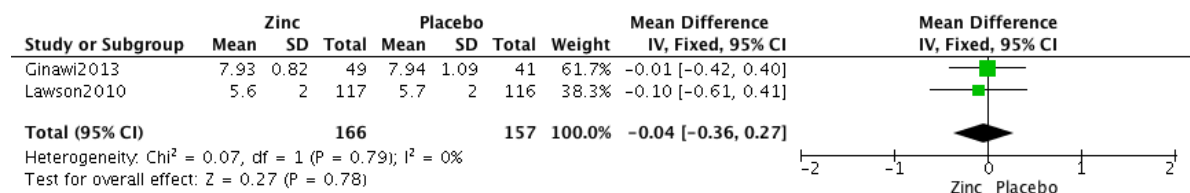


Figura 47 - Hemoglobina al segundo mes

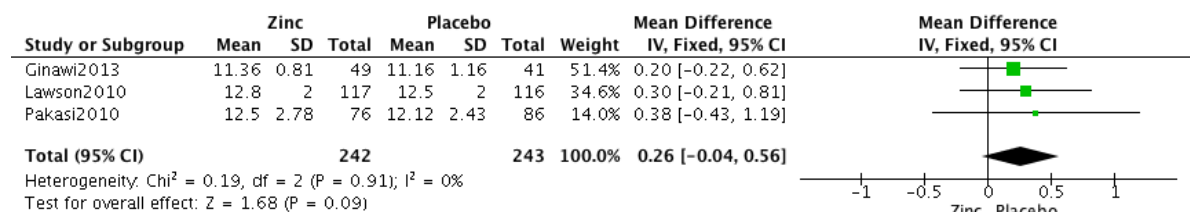
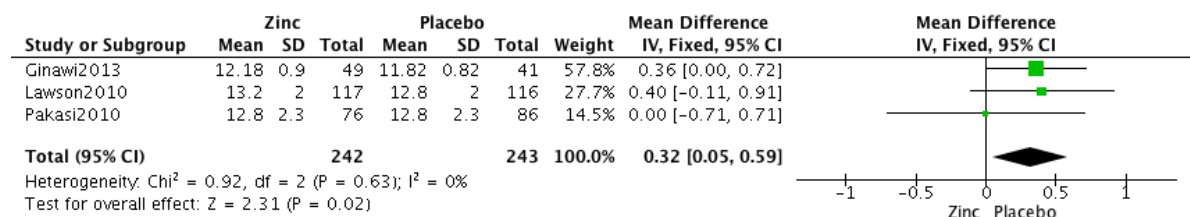


Figura 48 - Hemoglobina sexto mes



Zinc y vitamina A versus Placebo

Figura 49 - Mortalidad

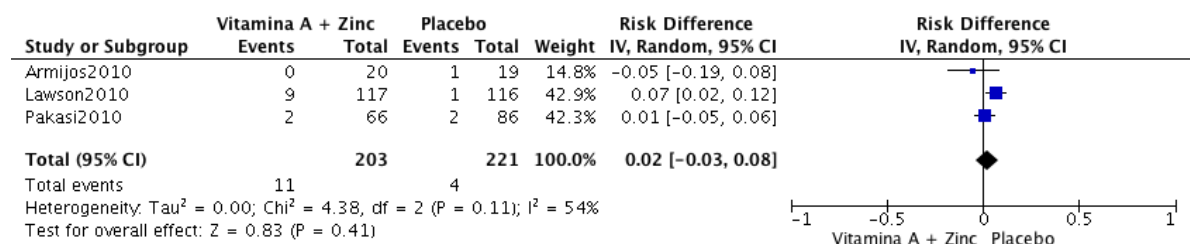


Figura 50 - Adherencia

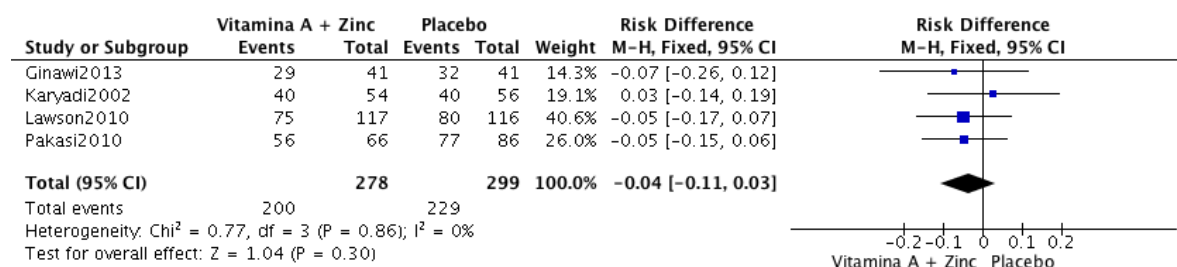


Figura 51 - Conversión de esputo a la segunda semana

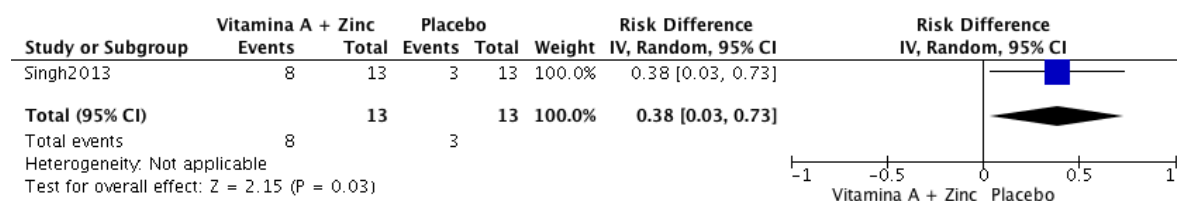


Figura 52 - Conversión de esputo a la cuarta semana

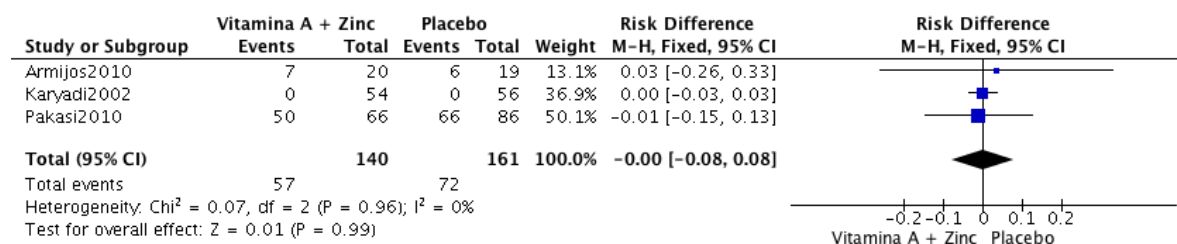


Figura 53 - Conversión de esputo a la sexta semana

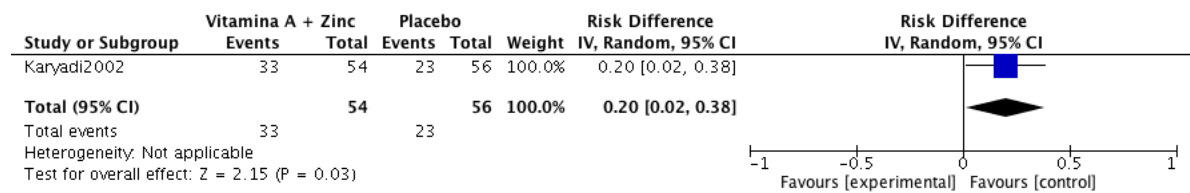


Figura 54 - Conversión de esputo al segundo mes

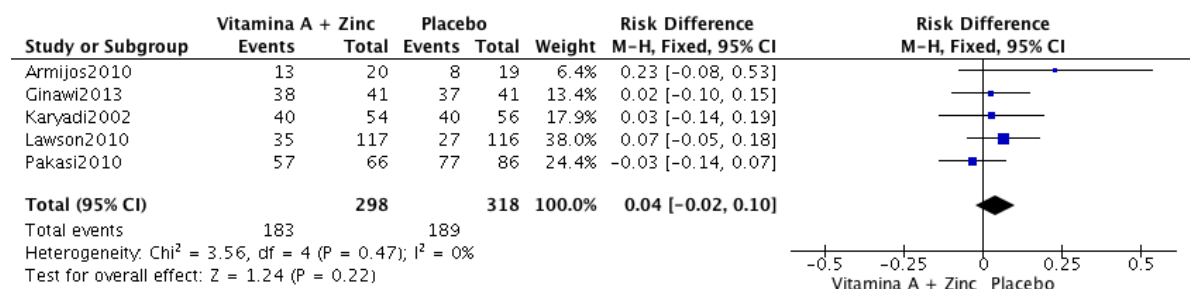


Figura 55 - Conversión de esputo al sexto mes

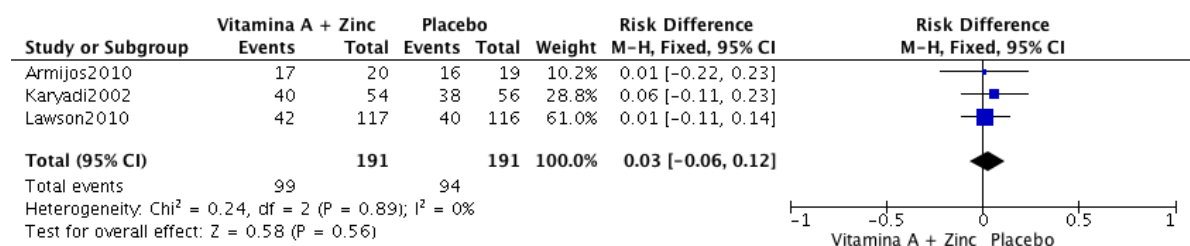


Figura 56 - Cavitaciones al segundo mes

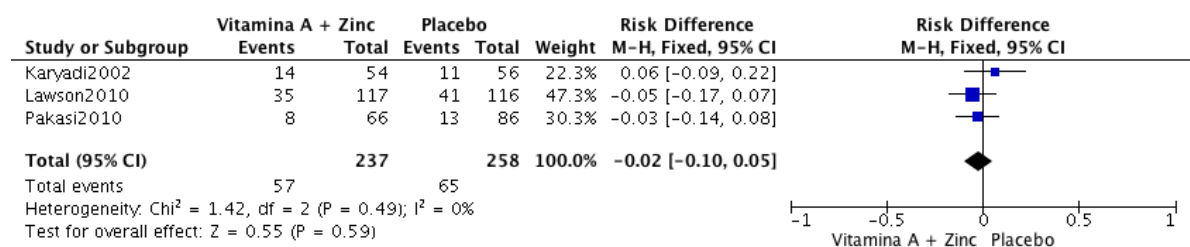


Figura 57 - Cavitaciones al sexto mes

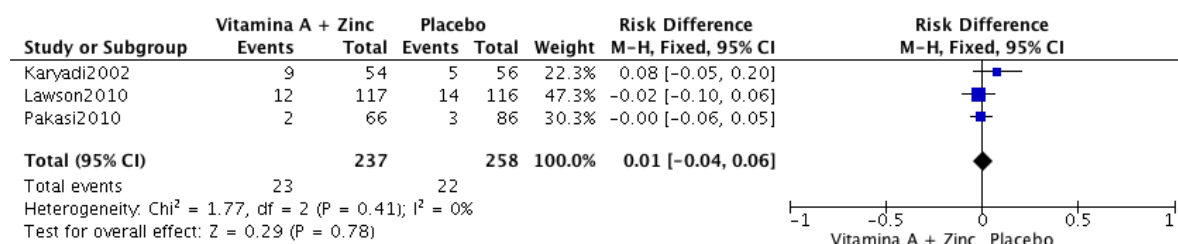


Figura 58 - Anormalidades en Rx de tórax al segundo mes

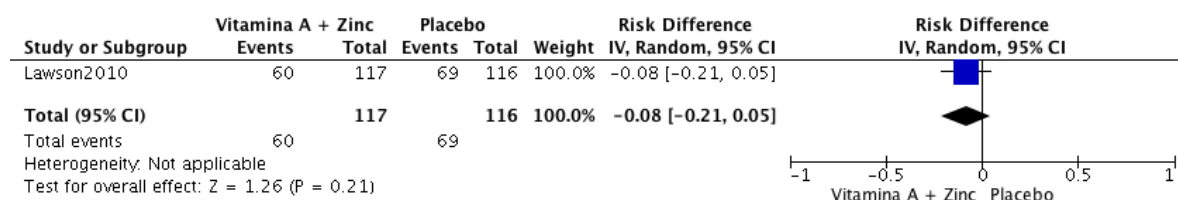


Figura 59 - Anormalidades en Rx de tórax al sexto mes

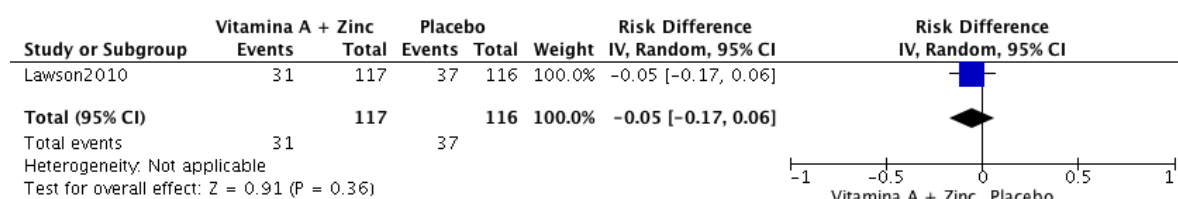


Figura 60 - Área de superficie de cavitaciones al segundo mes

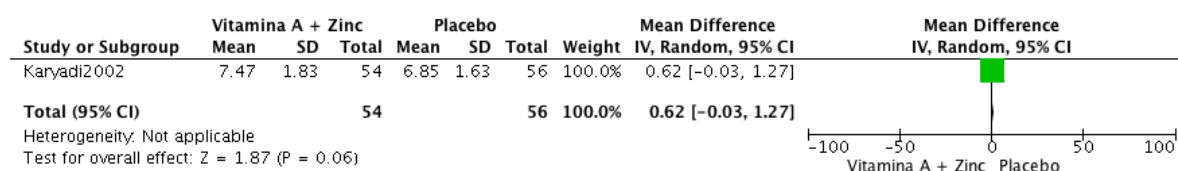


Figura 61 - Área de superficie de cavitaciones al sexto mes

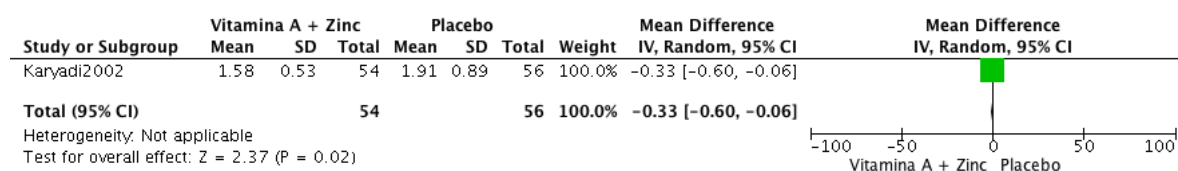


Figura 62 - Fiebre segundo mes

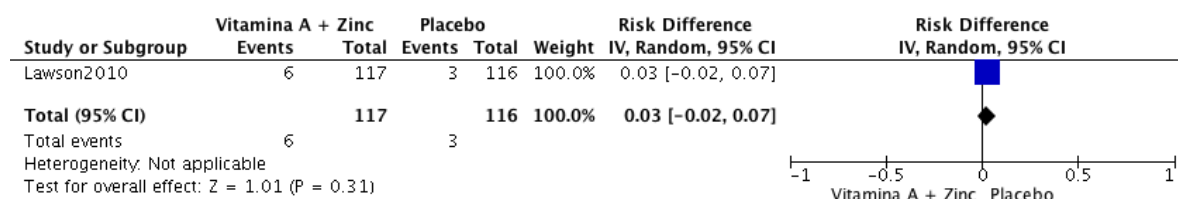


Figura 63 - Hemoptisis segundo mes

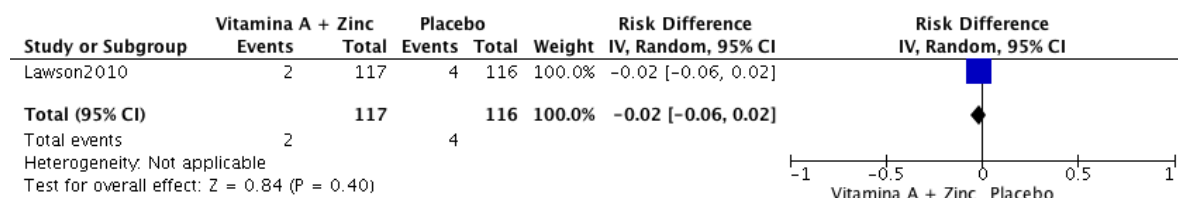


Figura 64 - Dolor en el pecho segundo mes

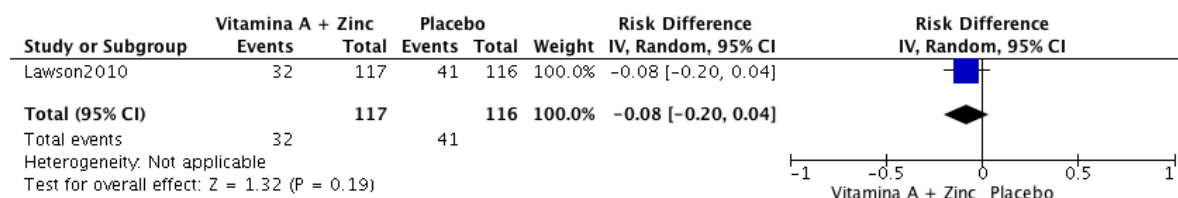


Figura 65 - Tos segundo mes

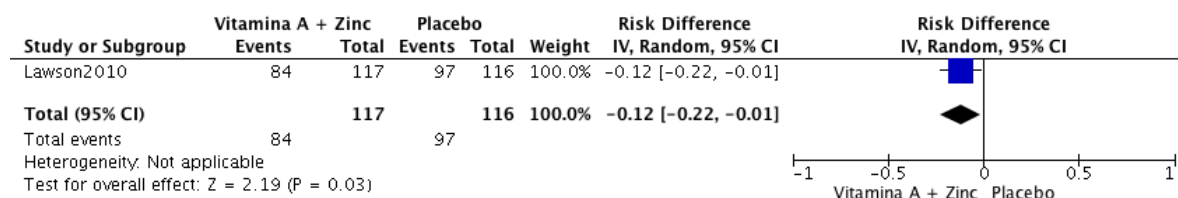


Figura 66 - Dolor en el pecho sexto mes

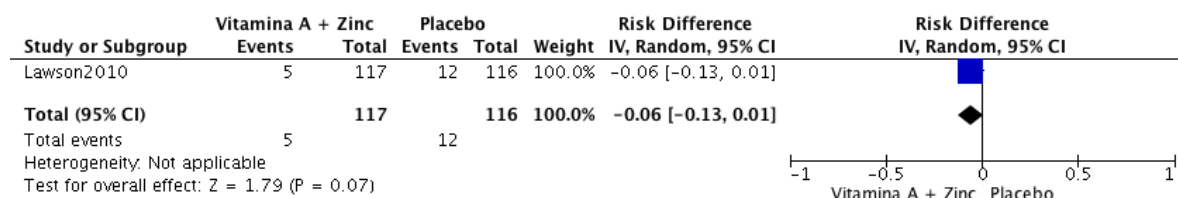


Figura 67 - Tos sexto mes

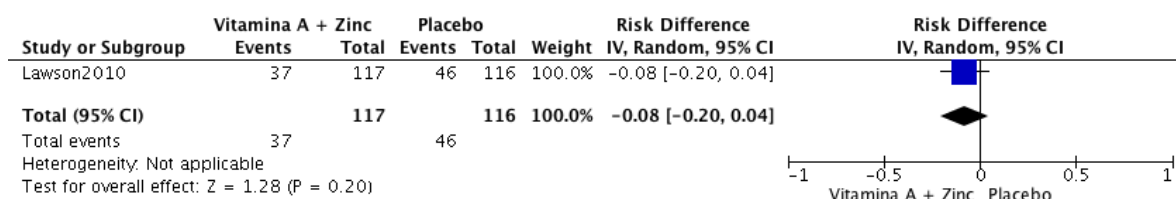


Figura 68 - Hemoptisis sexto mes

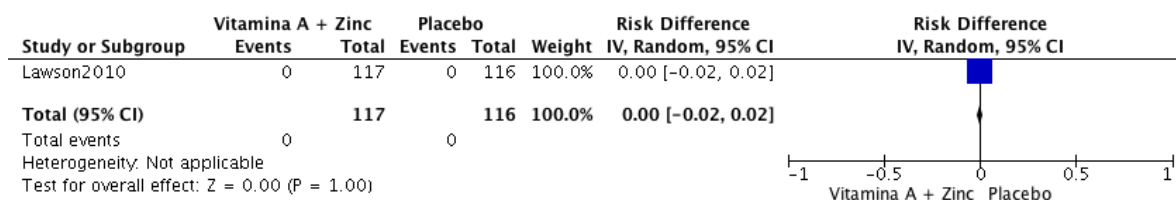


Figura 69 - Fiebre sexto mes

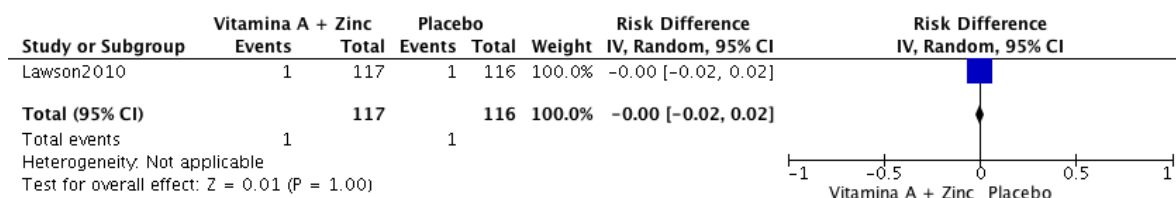


Figura 70 - IMC al segundo mes

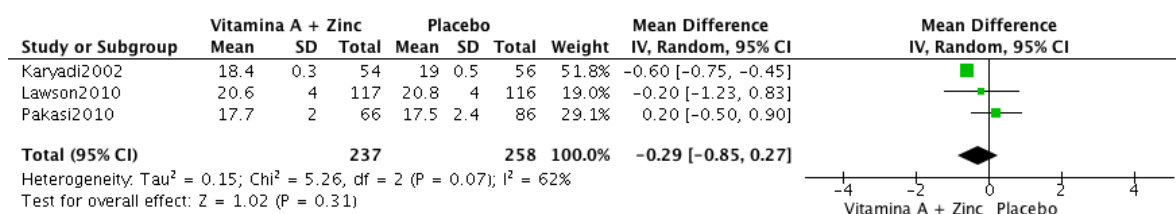


Figura 71 - IMC al sexto mes

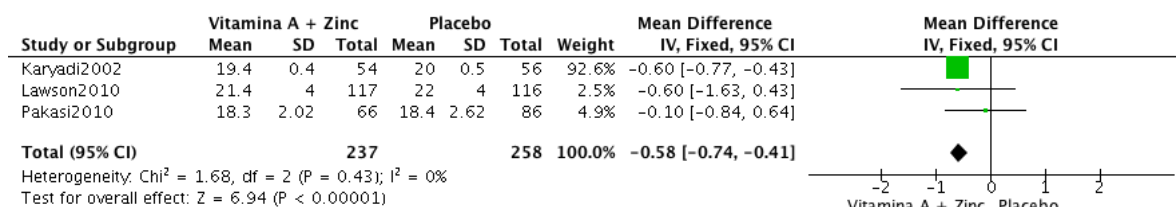


Figura 72 - Peso al segundo mes

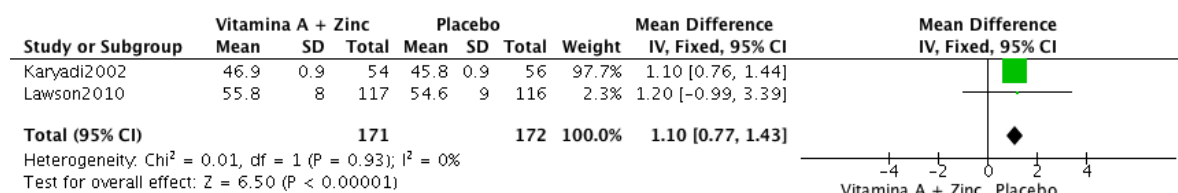


Figura 73 - Peso al sexto mes

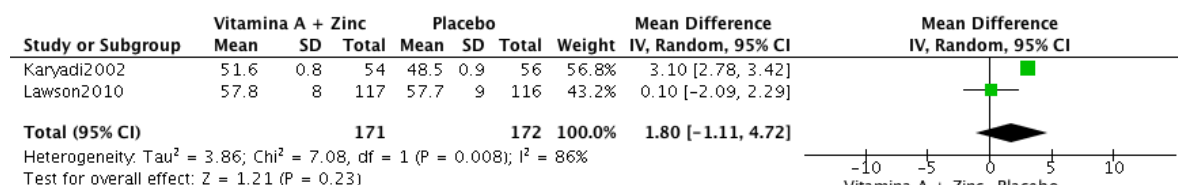


Figura 74 - Escala de karnofsky al segundo mes

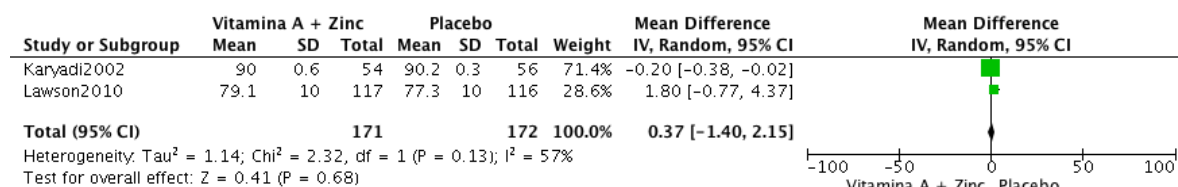


Figura 75 - Escala de karnofsky al sexto mes

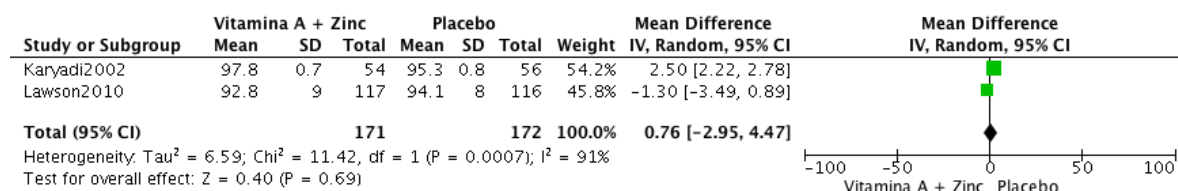


Figura 76 - Leucocitos al segundo mes

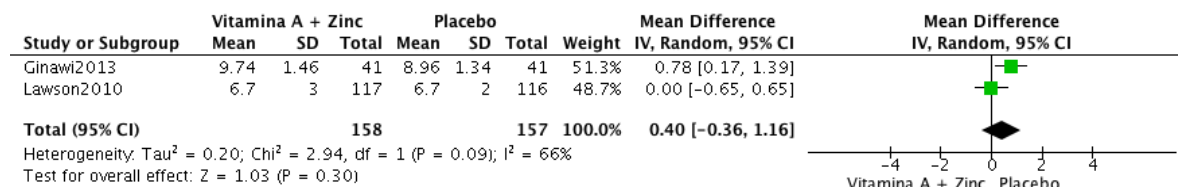


Figura 77 - Leucocitos al sexto mes

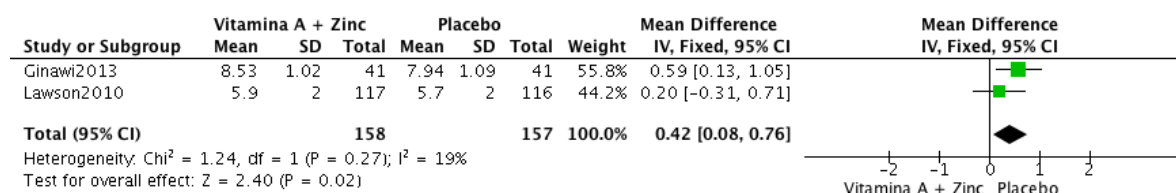


Figura 78 - Hemoglobina segundo mes

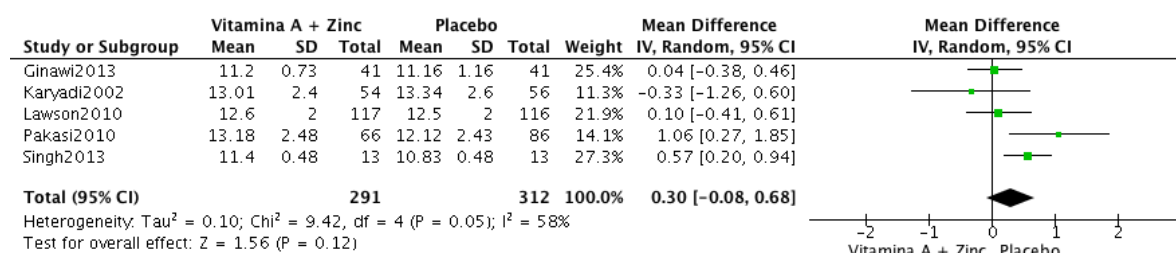
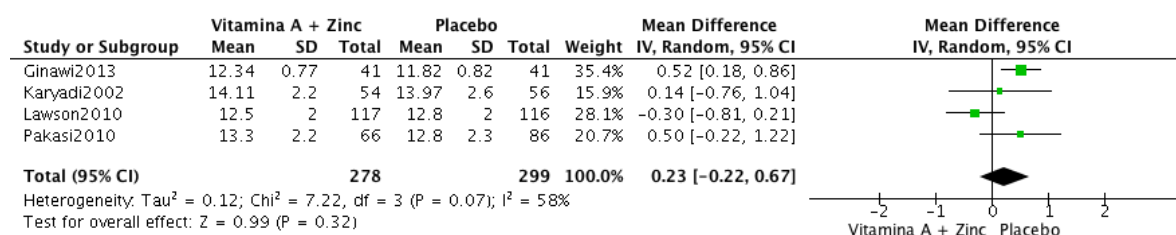


Figura 79 - Hemoglobina sexto mes



Vitamina D versus Placebo

Figura 80 - Mortalidad

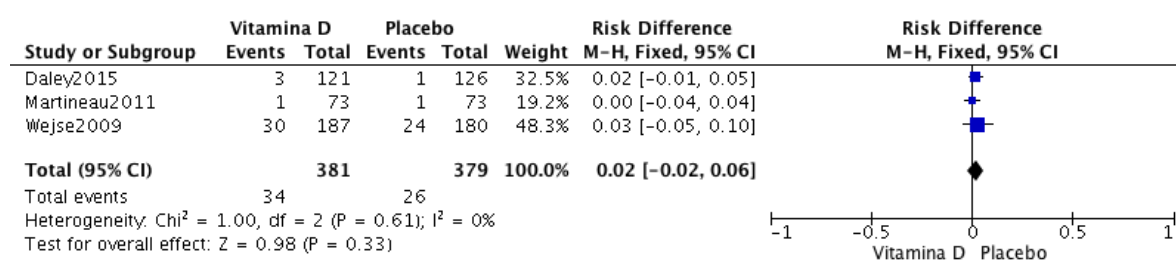


Figura 81 - Conversión de esputo cuarta semana

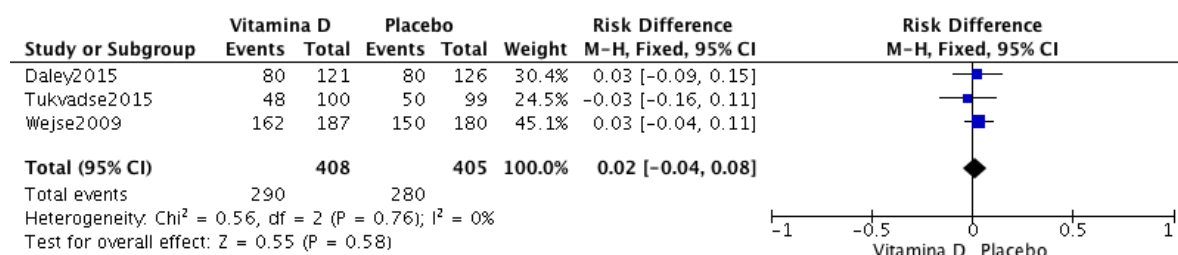


Figura 82 - Conversión de esputo sexta semana

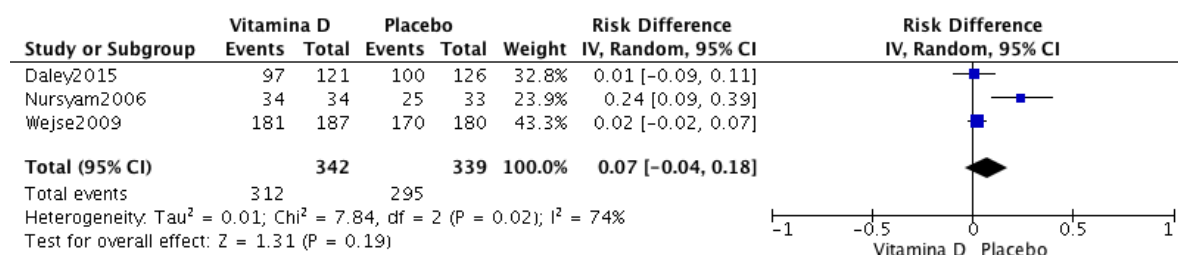


Figura 83 - Conversión de esputo segundo mes

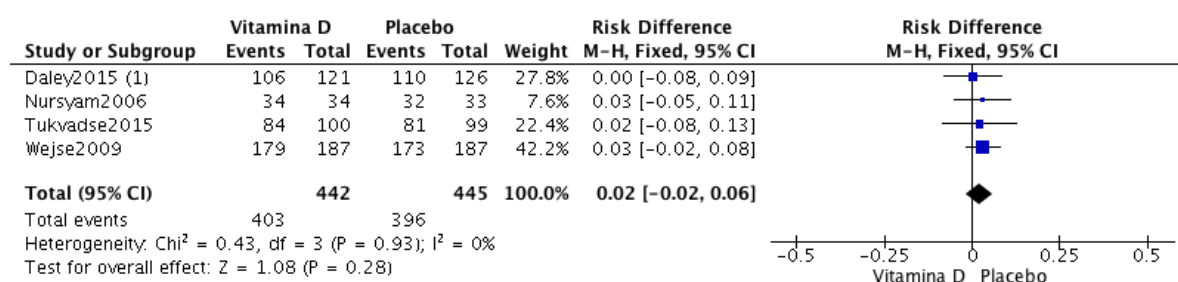


Figura 84 - Conversión de esputo sexto mes

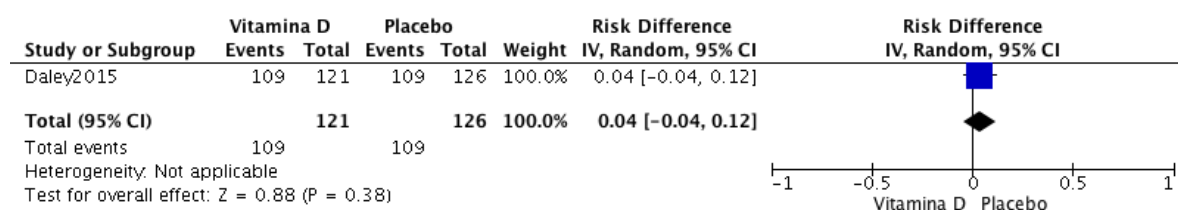


Figura 85 - Imágenes anormales en Rx de tórax al segundo mes

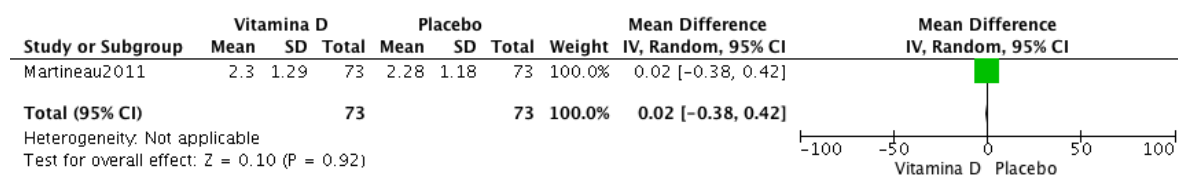


Figura 86 - IMC al segundo mes

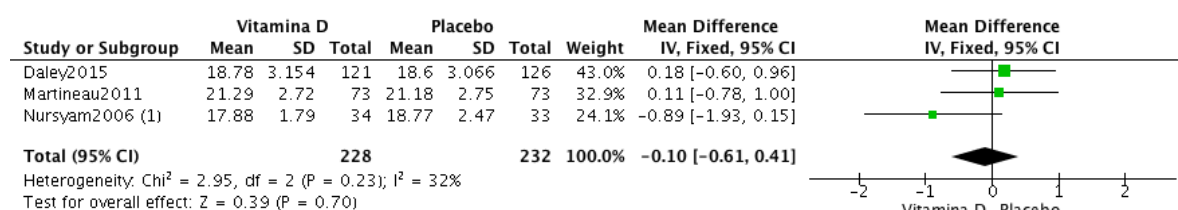


Figura 87 - Escala de Karnofsky segundo mes

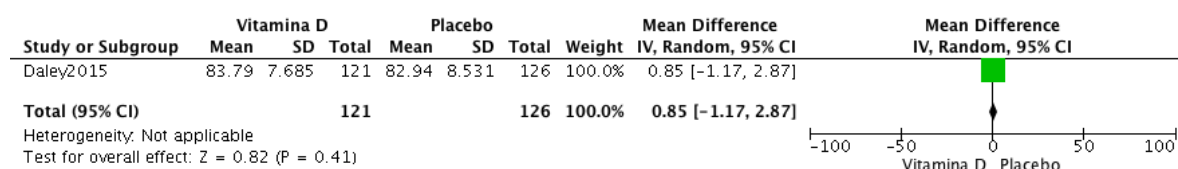
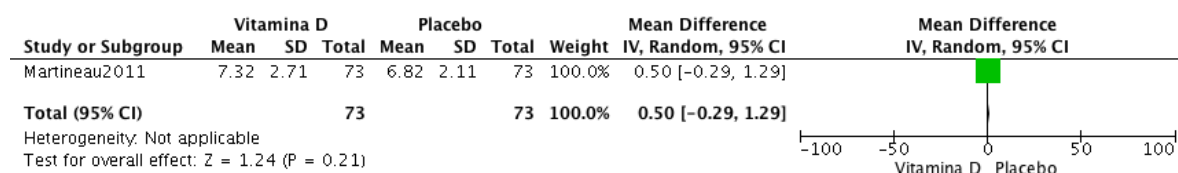


Figura 88 - Leucocitos al segundo mes



Vitamina D + Calcio versus Placebo

Figura 89 - Conversión de esputo a la segunda semana

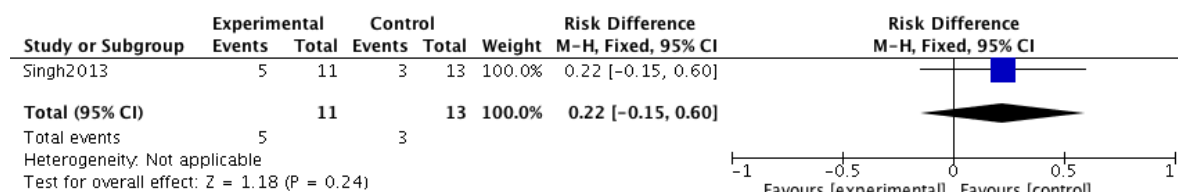


Figura 90 - Conversión de esputo a la cuarta semana

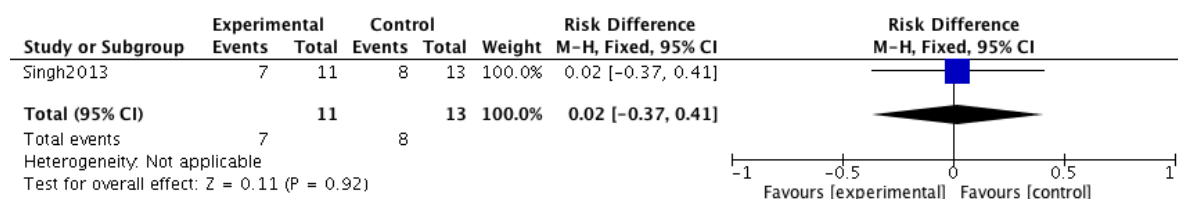


Figura 91 - Conversión de esputo al segundo mes

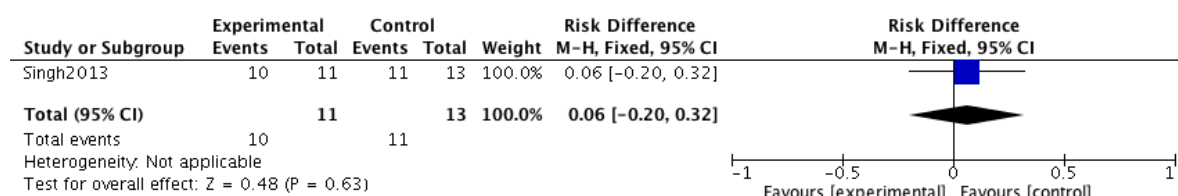


Figura 92 - IMC al segundo mes

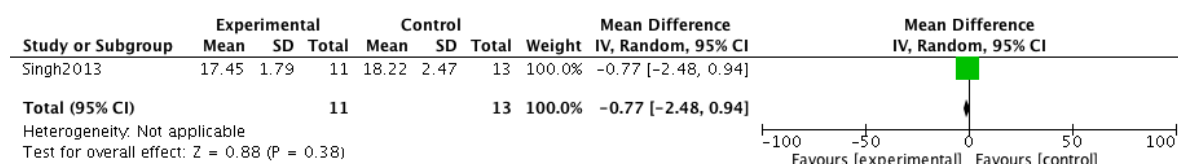
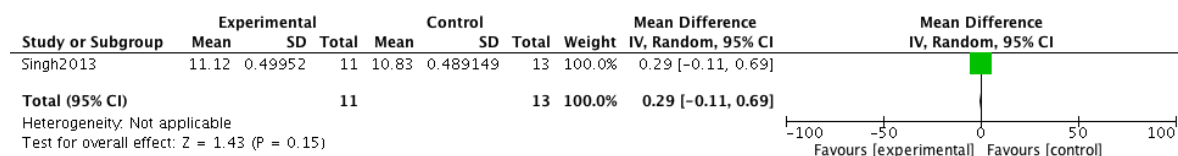


Figura 93 - Hemoglobina al segundo mes



Vitamina E versus Placebo

Figura 94 - Conversión de esputo a la segunda semana

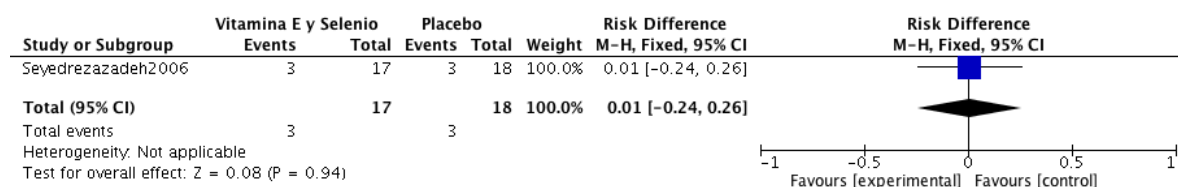


Figura 95 - Conversión de esputo a la cuarta semana

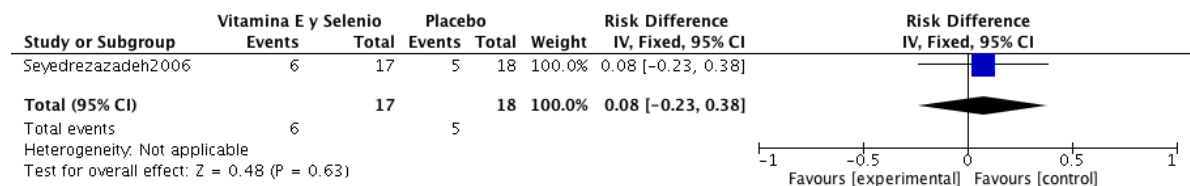


Figura 96 - Conversión de esputo a la sexta semana

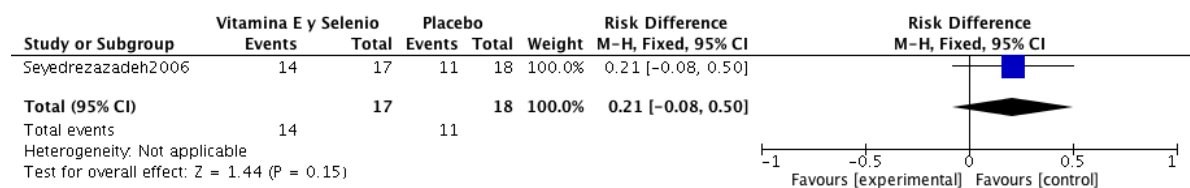


Figura 97 - Conversión de esputo al segundo mes

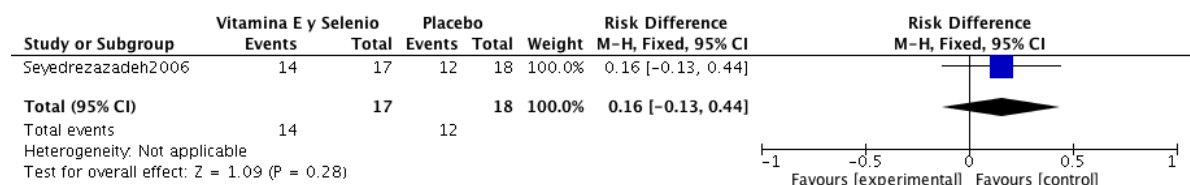


Figura 98 Cavitaciones al segundo mes

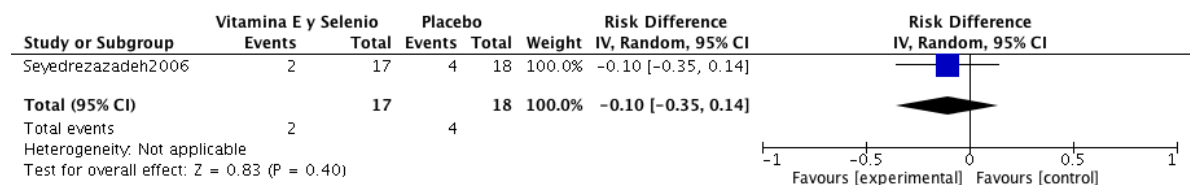
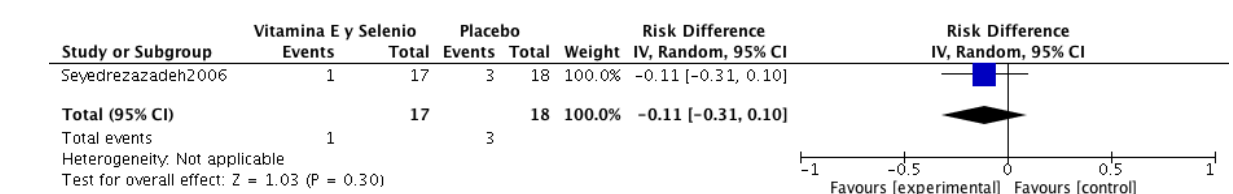


Figura 99 - Cavitaciones al sexto mes



TABLAS ANEXAS

Tabla 9. Características de los Estudios.

Armijos 2010	
Métodos	<p>Ensayo aleatorizado placebo controlado doble ciego.</p> <p>Datos del estudio y duración: reclutamiento desde Agosto de 2005 a Julio 2006, seguimiento por seis meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: todos recibieron tratamiento directamente observado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): 2 meses de Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol seguido de isoniazida y rifampicina durante cuatro meses siguientes.</p>
Participantes	<p>39 Aleatorizados, 33 analizados.</p> <p>Criterios de Inclusión: Hombres y mujeres de 18 a 65 años con baciloscopia positiva para tuberculosis pulmonar sin antecedentes de TB tratamiento de TB, consentimiento informado.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: 5000 IU Vit A/día oral como acetato de retinol y 50 mg de zinc/día elemental como chelated zinc por cuatro meses.</p> <p>Grupo 2: Placebo: organoléptico idéntico.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión de esputo a 1, 2, 3, 4 y 5 meses • Mortalidad <p>No incluidos en la revisión: Se evaluó la ingesta dietética, niveles de zinc y vitamina A en sangre, respuesta inmune (IFN-γ, TNF-α, IL-10 mRNA en sangre).</p>
Notas	Ubicación: Ciudad Juárez, México.

	<p>Situación: Servicios ambulatorios del IMSS.</p> <p>Financiamiento: Centro para la Investigación en Salud Fronteriza, UTEP-UTSPH</p> <p>Disparidades Hispanas de Salud.</p>
--	---

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Aleatorizan pero no dicen el método.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Un coinvestigador que no se involucró en recolección de datos y análisis mantuvo los códigos y asigno los suplementos del estudio. Los códigos de asignatura permanecieron sellados hasta después de completar el análisis de los datos.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Un coinvestigador que no se involucró en recolección de datos y análisis mantuvo los códigos y asigno los suplementos del estudio, Los códigos de asignatura permanecieron sellados hasta después de completar el análisis de los datos.
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Dos sujetos en el grupo de micronutrientes se perdieron. Placebo dos perdieron debido al incumplimiento o embarazo.

Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Solo documenta algunos de sus objetivos con datos numéricos.
Otros sesgos	Bajo riesgo	No más riesgo de sesgo

Daley 2015	
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado.</p> <p>Datos del estudio y duración: reclutamiento desde Enero de 2010 a Agosto 2011, seguimiento hasta febrero de 2012.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: Tratamiento estándar de tuberculosis de categoría 1 según las directrices nacionales indias.</p>
Participantes	<p>247 Aleatorizados, (121 vitamina D, 126 Placebo), 211 analizados.</p> <p>Criterios de Inclusión: Hombres y mujeres VIH negativos de 18 a 75 años con al menos una baciloscopia positiva para tuberculosis pulmonar que haya recibido una dosis o sin tratamiento para TB previo.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Vit D: 4 dosis 2,5mg de Vit D3 (100,000 IU por dosis), oral una vez cada 2 semanas por 8 semanas.</p> <p>Grupo 2: Placebo: aceite de Migro idéntico.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de conversión de cultivo de esputo (primer frotis negativo).

	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de conversión del frotis. • Proporción de pacientes que tuvieron cultivos positivos a 56 días. • Karnofsky. • Índice de masa corporal (IMC) a los 56 días. • Mortalidad. <p>No incluidos en la revisión: concentración de 25-hidroxivitamina-D al día 180, resultado de seguridad: incidencia de hipercalcemia, acontecimientos adversos graves (ingreso en el hospital, complicaciones de infección por tuberculosis).</p>
Notas	<p>Ubicación: Distritos de Vellore y Krishnagiri de Tamil Nadu, India.</p> <p>Ámbito: 13 clínicas en los distritos.</p> <p>Financiamiento: Dalhousie University and Infectious Diseases Training and Research Centre.</p>

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Aleatorizados asignados 1:1. 200 botellas con Vitamina D y 200 con placebo fueron asignados al azar por computadora a bloques permutados de cuatro sin estratificación, luego marcados con números de serie en su orden aleatorio. Cuando se reclutó a cada paciente, el personal del estudio asignó la siguiente botella numerada en serie.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo	Bajo riesgo	Ni paciente, ni investigadores clínicos y de laboratorio y el personal de la India estaban conscientes de la asignación

de selección)		del tratamiento. El código de asignación al azar fue mantenido en Canadá por un investigador. Después de bloquear la base de datos, el código se rompió y el análisis se realizó con conocimiento de asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Ni paciente, ni investigadores clínicos y de laboratorio y el personal de la India estaban conscientes de la asignación del tratamiento. El código de asignación al azar fue mantenido en Canadá por un investigador. Después de bloquear la base de datos, el código se rompió y el análisis se realizó con conocimiento de asignación
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Ni paciente, ni investigadores clínicos y de laboratorio y el personal de la India estaban conscientes de la asignación del tratamiento. El código de asignación al azar fue mantenido en Canadá por un investigador. Después de bloquear la base de datos, el código se rompió y el análisis se realizó con conocimiento de asignación
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Muestran todos los datos en los resultados.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Reportan todos lo resultados.
Otros sesgos	Bajo riesgo	Un investigador hizo las pruebas de laboratorio en un solo

		laboratorio.
--	--	--------------

Ginawi 2013	
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego placebo controlado.</p> <p>Datos del estudio y duración: no informan.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: DOTS, No informan dosis ni duración.</p>
Participantes	<p>178 Aleatorizados 127 analizados</p> <p>Criterios de Inclusión: Pacientes con tuberculosis pulmonar Cat.1 que acuden al centro DOTS.</p>
Intervenciones	<p>1 Grupo: 1500 de retinol como 5000 IU vitamina A (como acetato de retinol).</p> <p>2 Grupo: 15 mg zinc como sulfato de zinc.</p> <p>3 Grupo: 5000 IU vitamina A y 15 mg zinc.</p> <p>4 Grupo: Placebo, solo lactosa. Tratamientos dados junto a DOTS diario.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Esputo negativo a los 2 meses. • Laboratorios: hemoglobina, leucocitos. <p>No incluidos en la revisión: concentración de micronutrientes en sangre, resultados clínicos a los 2 meses ESR, albúmina a los 2 y seis meses.</p>

Notas	Ubicación: Lucknow, Norte de la India. Ámbito: No indicado. Financiamiento: No indicado.
--------------	--

<i>Tabla De Riesgo De Sesgo</i>		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No muestran proceso de aleatorización
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No Informan
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	No Informan, Suplemento y placebo tiene el mismo aspecto externo e interno.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	No Informan. Doble ciego
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Las pérdidas fueron similares en todos los grupos.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Riesgo poco claro	Reportan solo algunos resultados con datos.
Otros sesgos	Bajo riesgo	No evidencia de más sesgos.

Karyadi 2002	
Métodos	<p>Ensayo comunitario controlado doble ciego</p> <p>Datos del estudio y duración: reclutamiento Diciembre 1997 a Diciembre 1998, seguido por seis meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: todos recibieron tratamiento directamente observado en línea con la recomendación de la OMS: rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida como una combinación de dosis fija durante 2 meses seguido de isoniazida y etambutol durante seis meses.</p>
Participantes	<p>110 Aleatorizados, 80 analizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Mujeres y hombres de 15-55 años, 3 esputos positivos, signos clínicos y radiológicos compatibles con TB pulmonar sin antecedentes de tratamiento antituberculoso.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Oral 1500 retinol equivalentes (5000 IU) vitamina A (as retinyl acetate) y 15 mg Zn (como sulfato de zinc) diaria por seis meses.</p> <p>Grupo 2: Placebo (lactosa).</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Estado nutricional: peso, IMC a 0, 2 y seis meses. • Resolución de signos radiológicos (cavitaciones e infiltrados). • Conversión de esputo negativo a los 2 y seis meses. • Karnofsky a los 0,2 y seis meses. • Laboratorios: hemoglobina. <p>No incluidos en la revisión: Porcentaje de grasa, MUAC, niveles en sangre de zinc y Vitamina A, pliegues cutáneos.</p>

Notas	<p>Localización: Jakarta, Indonesia.</p> <p>Ámbito: ambulatorios de 1 hospital público y 3 centros de salud.</p> <p>Financiación: Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit GmbH, Eschborn, Alemania; Fundación Neys-van Hoogstraten; Dirección General de Comunicaciones, Control de Enfermedades y Salud Ambiental, Indonesia; El Integrado Excelente Proyecto de Investigación, Ministerio de Investigación y Tecnología de Indonesia; PT Kimia Farma.</p>
--------------	--

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Es comunitario por lo tanto no hay generación de secuencia.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Es comunitario por lo tanto no hay generación de secuencia.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Los autores, el personal de salud y los pacientes desconocían el código de tratamiento hasta que se completó el estudio.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Los autores, el personal de salud y los pacientes desconocían el código de tratamiento hasta que se completó el estudio.
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Dan resultado de y datos de todos los participantes

Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Reportan todos los resultados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No más riesgo de sesgo.

Kota 2012	
Métodos	<p>Ensayo clínico placebo controlado aleatorizado.</p> <p>Datos del estudio y duración: No indican.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: todos recibieron intensiva fase: Isoniazida, pirazinamida, rifampicina, y etambutol. Todos recibieron hipoglucemiantes oral e insulina para control glicémico.</p>
Participantes	<p>45 Incluidos, 30 Aleatorizados y analizados.</p> <p>Criterios de Inclusión: Hombres y mujeres con TB (al menos 2 esputos positivos de 3, 1 esputo positivo y típica imagen en Rx de tórax con infiltrados), con diabetes no controlada, vitamina D en sangre <20ng/mk, >15 años.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Vit D cholecalciferol 60.000 IU/semana y carbonato de calcio 1g (1000) mg/día oral.</p> <p>Grupo 2: No vitamina D. Todos oral hipoglucémico e insulina.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios: Hemoglobina. • Conversión de frotis de esputo cada 4 semanas por 12 semanas. <p>No medidos en revisión: niveles de 25-(OH) D, ESR, FBS, PLBS, HbA1C.</p>
Notas	Ubicación: Medwin Hospital, Hyderabad, India.

	Ámbito: entorno hospitalario (hospitalizado). Financiamiento: no reportado.
--	--

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	No informan procedimiento, pero es aleatorizado
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	No informan
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No informan
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Ninguna informada
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Informan todos los resultados
Otros sesgos	Bajo riesgo	

Lawson 2010	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado placebo controlado doble ciego. Datos del estudio y duración: reclutamiento de Septiembre de 2003 a Junio

	<p>2005, seguimiento por seis meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: Todos recibieron rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida como una combinación de dosis fija durante 2 meses seguido de isoniazida y etambutol durante seis meses.</p>
Participantes	<p>350 Aleatorizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y Mujeres >15 años con esputo positivo para TB.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: 90 mg de zinc elemental como dos comprimidos de sulfato de zinc en una matriz de lactosa y un placebo que asemeja a la vitamina A.</p> <p>Grupo 2: Tabletas de zinc y de vitamina A como 1500 mcg de equivalentes de retinol (5000 UI).</p> <p>3 Grupo: Tabletas de placebo que se asemejaban a los suplementos de zinc y vitamina.</p> <p>Oral 2 veces por semana por seis meses. Ningún paciente con VIH recibió antirretroviral durante su tratamiento antituberculoso.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo para la conversión de frotis de esputo. • Cambio en las puntuaciones de rayos X 2 y seis meses. • Síntomas Clínicos: tos 2 y seis meses. • Estado nutricional: Peso, IMC 2 y seis meses. • Karnofsky 2 y seis meses. • Laboratorios: Hemoglobina, leucocitos. • Mortalidad.

	No incluidos en la revisión: ESR, fiebre, sudoración nocturna.
Notas	Localización: Abuja, Nigeria. Ámbito: 8 hospitales del distrito. Financiamiento: No indican fuentes.

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Uno de los investigadores que no estaba en el sitio de estudio preparó la secuencia de asignación usando números aleatorios generados con Minitab, y el código de aleatorización se mantuvo en la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool. La asignación del tratamiento en tres grupos de suplementos se realizó en la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool utilizando aleatorización de bloques permutados con cuatro bloques de diferentes tamaños.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación de grupos de tratamiento se designó mediante un código con letra y se ocultó a los investigadores y sujetos hasta que se completó el análisis de los datos. Las asignaciones de tratamiento se prepararon en sobres sellados numerados en serie que se abrieron solamente al inscribirse. Los cursos completos de suplementos se empaquetaron en paquetes numerados secuencialmente asignados consecutivamente a sujetos individuales al inscribirse, de acuerdo con la secuencia de asignación.
Cegamiento	Bajo riesgo	La asignación de grupos de tratamiento se designó mediante un

de los participantes y del personal (sesgo de realización)		código con letra y se ocultó a los investigadores y sujetos hasta que se completó el análisis de los datos
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	La asignación de grupos de tratamiento se designó mediante un código con letra y se ocultó a los investigadores y sujetos hasta que se completó el análisis de los datos
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Enviaron datos que faltaban.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Solo gráficos, pero enviaron datos.
Otros sesgos	Bajo riesgo	Se realizaron comparaciones entre los grupos de tratamiento y entre los pacientes perdidos en el seguimiento y los que permanecieron en el estudio.

Martineau 2011	
Métodos	<p>Ensayo controlado metacéntrico aleatorizado.</p> <p>Datos del estudio y duración: reclutamiento Enero 2007 a Julio 2009, seguimiento por 8 semanas.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano en fase intensiva que comprendía isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.</p>
Participantes	<p>146 Aleatorizados, 128 en análisis primario.</p> <p>Criterios de inclusión: hombres y mujeres >18 años, diagnosticado con esputo positivo para tuberculosis pulmonar.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: 2.5mg Vit D3 (Viganol oil, Merck Serono), 4 dosis: al Inicio, días: 14, 28 y 42 días después de inicio de ATT.</p> <p>Grupo 2: Placebo, organoléptico idéntico (Migro oil, Caesar y Loretz) con las mismas dosis.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de conversión de frotis de esputo. • Proporción de pacientes con cultivo negativo de esputo a los 56 días. • Índice de masa corporal 2 mes. • Mortalidad • Laboratorios: Hemoglobina, leucocitos 2 mes. • Cambios radiológicos 56 días. <p>No incluidos en la revisión: concentración sérica de calcio corregida y</p>

	relación calcio/creatinina urinaria, concentración de 25 hidroxivitamina D, ESR, PCR.
Notas	Ubicación: Londres, Reino Unido. Ámbito: 10 National Health Service Trusts. Financiación: British Lung Foundation.

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación al azar utilizando un programa informático que asignó el término activo o placebo a los números 1 a 200 mediante asignación aleatoria de bloques permutados con bloques de diez. A los paquetes se les asignó un número de asignación al azar de acuerdo con esta secuencia de asignación aleatoria generada por ordenador. En el momento del reclutamiento, el personal del estudio que inscribía a los pacientes estableció si la cavitación estaba presente o ausente en la radiografía de tórax. Aquellos sin cavitación se asignaron números consecutivos de asignación al azar de 1 a 100 y los pacientes con cavitación de 101 a 200.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Bajo riesgo	El personal del estudio que asignó pacientes a la droga activa o placebo no tenía conocimiento de la siguiente asignación en la secuencia, No tenían acceso al código del estudio. A cada nuevo paciente dentro de un estrato dado (cavitación ausente vs presente) se le asignó el siguiente

		número consecutivo de asignación al azar disponible para ese estrato. La asignación del tratamiento se ocultó a los pacientes y al personal del estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	La asignación del tratamiento se ocultó a los pacientes y al personal del estudio, Organolépticos idénticos.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Aquellos que analizaron los datos no fueron enmascarados a la asignación de grupos
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Muestran todos los datos
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	No excluyen datos
Otros sesgos	Bajo riesgo	No más criterios de sesgo.

Mehta 2011	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado placebo-controlado, doble ciego.

	<p>Datos del estudio y duración: Reclutamiento Mayo 2005 a Septiembre 2007, seguidos 8 semanas.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: seis meses: Isoniazina 50mg, Rifampizina 200mg, Ethambutol 10-15mg/kg y Pyrazinamida 20-30mg/kg diarias por 2 meses seguida de Isoniazida 50mg y Rifampicina 200mg por 4 meses DOTS. Visita en casa por enfermeros del estudio cada 2 semanas.</p>
Participantes	<p>255 Aleatorizados, presentan resultados de 237.</p> <p>Criterios de inclusión: Niños y niñas de seis semanas a 5 años con tos o sibilancias durante al menos cuatro semanas, fiebre de origen desconocido, hinchazón indolora de ganglios linfáticos cervicales, pérdida de más del 10% de peso máximo, pérdida de peso durante 2 meses o historia de contacto domiciliario con TB probable/confirmada en últimos seis meses y se diagnosticó q tenían sospecha de TB. Los niños con TST positivo (induración mayor o igual a 10 mm en no VIH y 5 mm en VIH) o con una radiografía de tórax de TB (linfadenopatía inequívoca o TB miliar)</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Multivitaminas diaria por 2 meses: vitamina B1 0.5 mg, B2 0.6 mg, Niacin 4 mg, B6 0.6 mg, Folate 130 µg, B12 1 µg, C 60 mg, and E 8 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <seis meses de edad: 1 capsula diaria. • 7-36 meses: 2 capsulas diarias. • <36 meses: 3 capsulas diarias. <p>Grupo 2: Placebo diario por los 2 primeros meses.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Estado nutricional: Peso, altura a los 2 meses. • Mortalidad.

	No incluidos en la revisión: MUAC (circunferencia de la parte media del brazo), circunferencia de la cabeza y grosor del pliegue cutáneo del tríceps.
Notas	Ubicación: Dar Es Salaam, Tanzania. Ámbito: Clínica pediátrica hospitalaria. Fuente de financiamiento: Instituto Nacional de Salud, HarvaDR School of Public Health.

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Un estadístico genero la secuencia de aleatorización fuera del sitio, una lista de 1a 400 fue preparada de acuerdo a secuencia de aleatorización de bloques de 20. Al inscribirse, el personal asignó a cada niño elegible a la siguiente botella numerada del régimen en el sitio.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Clínicos y pacientes fueron cegados del régimen del estudio y lista de aleatorización fue mantenida por estadístico confidencialmente, excepción de compañía farmacéutica que preparo tto cegado.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Clínicos y pacientes fueron cegados del régimen del estudio y lista de aleatorización fue mantenida por estadístico confidencialmente, excepción de compañía farmacéutica que preparo tto cegado.
Cegamiento de los evaluadores	Bajo riesgo	Clínicos y pacientes fueron cegados del régimen del estudio y lista de aleatorización fue mantenida por estadístico

del resultado (sesgo de detección)		confidencialmente, excepción de compañía farmacéutica que preparo tratamiento cegado.
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Dan resultado de y datos de todos los participantes
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Reportan todos los resultados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No más riesgo de sesgo

Nursyam 2006	
Métodos	<p>Ensayo aleatorio placebo controlado doble ciego.</p> <p>Datos del estudio y duración: Reclutamiento Enero 2001 a Agosto 2001, seguidos 8 semanas.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: El régimen fue en concordancia con el programa DOTS: 2RHZE/4RH.</p>
Participantes	<p>67 Aleatorizados y analizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres de 15 a 59 años, nuevos casos de pacientes con tuberculosis pulmonar con esputo positivo.</p>

Intervenciones	<p>Grupo 1: Vitamina D 0.25mg por día por seis semanas.</p> <p>Grupo 2: Placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios: Leucocitos, hemoglobina. • Cambios radiológicos al inicio y seis meses. • Estado nutricional cada 2 semanas: Peso, IMC. <p>No incluidos en la revisión: hematocrito, trombocitos, tiempos de coagulación, uremia, creatinina, azúcar, SGOT/SGPT.</p>
Notas	<p>Localización: Jakarta, Indonesia.</p> <p>Situación: pacientes ambulatorios en una clínica pulmonar.</p> <p>Financiación: No informan.</p>

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan procedimiento
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan procedimiento
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	No informan procedimiento -- Las tabletas de vitamina D y el placebo se fabricaron en la misma forma y tamaño.

Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	No informan procedimiento --- Las tabletas de vitamina D y el placebo se fabricaron en la misma forma y tamaño.
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Muestran datos de todos los pacientes incluidos.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Muestran datos de todos los resultados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No se observa más criterios de riesgo de sesgo.

Pakasi 2010	
Métodos	<p>Ensayo clínico comunitario, aleatorio doble ciego.</p> <p>Datos del estudio y duración: Enero 2004 hasta diciembre 2005, seguimiento por seis meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: todos recibieron según la estrategia DOTS: 2 meses diariamente Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol seguido de isoniazida y rifampicina tres veces por semana durante cuatro meses siguientes, cada paciente tenía un compañero que custodiaba el cumplimiento del tratamiento.</p>
Participantes	<p>300 Aleatorizados: 76 Zinc, 72 Vitamina A, 66 vitamina A + Zinc; 86 placebo, 255 completaron seis meses.</p>

	Criterios de Inclusión: 15 a 55 años, nuevos pacientes diagnosticados con esputo positivo para tuberculosis pulmonar.
Intervenciones	<p>Grupo 1: 1500/diario equivalentes de retinol (5000 UI) de vitamina A (como acetato de retinol)</p> <p>Grupo 2: 15 mg/diario de zinc (como sulfato de zinc)</p> <p>Grupo 3: Capsulas de Zinc y vitamina A a dosis anteriores por seis meses.</p> <p>Grupo 4: Placebo: capsulas en una matriz de lactosa diaria oral por seis meses.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión de esputo semanalmente por 8 semanas. • Estado nutricional: Peso, IMC. • Radiografía de tórax • Laboratorios: Hemoglobina y leucocitos • Mortalidad <p>No incluidos en esta revisión: porcentaje de grasa corporal, proteína C reactiva, niveles de retinol y de zinc, ESR, albumina.</p>
Notas	<p>Localización: Provincia de Nusa Tenggara Timur, Indonesia.</p> <p>Ámbito: basado en la comunidad.</p> <p>Financiación: Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional a través de World Vision International Indonesia: Alimentos integrados al Proyecto Hinder TB (Proyecto WVI-FIGHT)</p>

<i>Tabla De Riesgo De Sesgo</i>		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación al azar se realizó utilizando un programa informático, en el que se dio un código de tratamiento a un sujeto. Cada distrito tenía su tabla de asignación aleatoria consistía en 60 pacientes más aleatorización adicional para otros 50 pacientes, para anticipar si un distrito tenía más pacientes que el otro.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan proceso
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Todas las capsulas eran idénticas en color, olor y forma.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	No informan proceso, pero es doble ciego
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	En un promedio de 75 personas por grupo, en cada uno se perdieron un promedio de 8.
Notificación	Bajo riesgo	Reportan todos los datos

selectiva de resultados (sesgo de notificación)		
Otros sesgos	Bajo riesgo	No se observa más criterios de riesgo de sesgo.

Semba 2007	
Métodos	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado.</p> <p>Datos del estudio y duración: julio 1999 a Febrero 2005, seguimiento por 24 meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: rifampicina, isoniazida y pirazinamida y etambutol 2 meses, seguido de un régimen de seis meses de isoniazida y etambutol. Recomendado por Malawi.</p>
Participantes	<p>1148 aleatorizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres de 18 a 60 años con Baciloscopia positiva, residir en Zomba o Blantyre 24 meses, no tomar suplementos vitamínicos, no recibir tto previo para TB.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Micronutrientes: Oral Vitaminas A (8000 UI), C (500 mg), D (400 UI), E (200 UI), B6 (2 mg), B12 (6 µg), riboflavina (1,7 mg), tiamina 1,5 mg), niacina (20 mg), folato (0,4 mg), zinc (10mg), yodo (175\ug) y selenio (65\ug) diaria por 24 meses.</p> <p>Grupo 2: Placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad

	<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia • Estado nutricional: IMC. <p>No incluidos en esta revisión Niveles de Vitamina A, E y selenio a los 8 meses.</p>
Notas	<p>Ubicación: Zomba y Blantyre, Malawi.</p> <p>Ámbito: Diagnosticados en hospital y tratados en una clínica cerca de donde viven.</p> <p>Financiamiento: Institutos Nacionales de Salud; El Centro Internacional Fogarty.</p>

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados al azar a los grupos de micronutrientes o placebo sin estratificación por el estado de VIH. Se utilizó un generador de números aleatorios de ordenadores para generar un programa de asignación aleatoria en bloques permutados de 10.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación del tratamiento se ocultó al empaquetar los suplementos del estudio en series numeradas secuencialmente de acuerdo con el programa de asignación. A los participantes se les asignó un número de identificación de estudio original al momento de la inscripción y se les asignó la siguiente botella numerada secuencialmente con suplementos. Cada número de identificación del estudio se asignó a una botella opaca de

		<p>tabletas que se imprimió con el mismo identificador.</p> <p>Placebo y suplementos eran idénticos en tamaño, forma y color. Se envasaron en idénticas botellas de plástico blanco opaco, con tapas selladas, y contenía 35 suplementos por botella.</p>
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Tanto el personal del estudio como los participantes fueron cegados a la asignación del tratamiento.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Tanto el personal del estudio como los participantes fueron cegados a la asignación del tratamiento.
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Muestran todos los datos y resultados
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Muestran todos los datos y resultados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No se observa más criterios de riesgo de sesgo.

Seyedrezazadeh 2006	
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado placebo controlado doble ciego.</p> <p>Datos del estudio y duración: Abril 2003 a Mayo 2004, seguimiento por 60 días.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: todos recibieron según la estrategia DOTS.</p>
Participantes	<p>42 reclutados, 35 Aleatorizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres de 25 a 65 años. Al menos 2 frotis de esputo positivo para Bacilos y cultivos rápidos para Mycobacterium tuberculosis.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Oral Vit E 140mg y selenio 200ug por día por 4 meses.</p> <p>Grupo 2: Placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión de esputo a los 15, 30, 45 y 60 días. • Estado nutricional: IMC 2 meses. • Cambios radiológicos al inicio, 2 y seis meses. <p>No incluidos en esta revisión: ESR.</p>
Notas	<p>Localización: Tabriz, Irán.</p> <p>Ámbito: ambulatorio en el centro de investigación.</p> <p>Financiación: el Centro de Investigación sobre Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares.</p>

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Solo dice que aleatorizaron
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Capsulas eran similares en tamaño y de color rojo.
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Capsulas eran similares en tamaño y de color rojo. Es doble ciego
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No muestran pérdidas durante el estudio.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Muestran solo algunos resultados aunque no aclaran sus resultados primarios.
Otros sesgos	Bajo riesgo	

Singh 2013	
Métodos	Ensayo clínico Aleatorizado.

	<p>Datos del estudio y duración: Reclutamiento Septiembre 2010 a Marzo 2011.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: fase inicial de 2 meses, no especifican que régimen.</p>
Participantes	<p>40 Aleatorizados.</p> <p>Criterios de inclusión: 18-60 años, recién diagnosticado con esputo positivo para tuberculosis pulmonar, pacientes que no hayan tomado más de 7 días de tratamiento para tuberculosis.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Una capsula de Vit D con calcio durante 10 días y luego 3 capsulas en una semana de los (2) tratamientos por 2 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vit D: 250 IU de Vit D3 con 500mg Calcio: carbonato de calcio. <p>Grupo 2: Una capsula de Vit A con Zinc durante 10 días, luego 3 capsulas en una semana de los (2) tratamientos por 2 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capsula Zinc 50mg como sulfato de zinc, Vit A: 25000 IU de Vit A palmitate. <p>Grupo 3: Tratamiento antituberculoso.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de Conversión de Esputo cada 20 días hasta los 2 meses de terapia. • Estado nutricional: peso e IMC 60 días. • Laboratorios: Hemoglobina. <p>No incluidos en esta revisión: Neutrofilbina, Linfocitos, Alat, Asat.</p>
Notas	<p>Lugar: India, hospital de HNB unido al Veer Chandra Singh</p>

	Garhwali	Govt.
	Ámbito:	Hospital.
	Financiamiento:	No Informado.

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No informan
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	No informan
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No informan
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No informan a que grupo pertenecían los 3 pacientes que excluyeron para el análisis.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Reportan todos los resultados que declararon.

Otros sesgos	Riesgo poco claro	No reportan características basales.
--------------	-------------------	--------------------------------------

Tukvadse 2015	
Métodos	<p>Ensayo aleatorizado placebo controlado doble ciego.</p> <p>Datos del estudio y duración: Reclutamiento Julio 2009 a Abril de 2012, seguidos por 16 meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol. MDR-TB se cambió por segunda línea, estrategia DOTS.</p>
Participantes	<p>199 Aleatorizados y analizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y Mujeres >18 años, TB pulmonar con frotis de esputo positivo de AFB (confirmado posteriormente por cultivo de esputo positivo para Mtb, <= 7 días de ATT antes de la entrada.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Vit D3 50.000 IU (1,25 mg) 3 veces a la semana por 8 semanas seguido de 50.000 UI cada dos semanas durante 8 semanas.</p> <p>Grupo 2: Placebo idéntico con iguales dosis.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo hasta conversión del esputo. • Conversión del cultivo de esputo a las 8 semanas. <p>No incluidos en esta revisión: Niveles de vitamina D, calcio.</p>
Notas	<p>Ubicación: Tbilisi, Georgia.</p> <p>Ámbito: Centro Nacional de Tuberculosis y Enfermedad Pulmonar y clínicas afiliadas.</p>

	Financiamiento: Subsidios de Institutos Nacionales de Salud, Emory University Global.
--	---

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Proporción de tratamiento-asignación de uno a uno. Las asignaciones de tratamiento fueron generadas a través de una base de datos de estudio distribuida con el uso de un algoritmo de bloques permutados al azar estratificado por el sitio del centro clínico.
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Todas las botellas de medicamentos de estudio tenían una botella única,
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Drogas vitamina D3 y placebo fueron idénticas en forma y color
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Vitamina D3 y placebo fueron idénticos en forma y color.
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Las pérdidas fueron equivalentes en los grupos.

Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Reportan todos los datos
Otros sesgos	Bajo riesgo	

Villamor 2008	
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado.</p> <p>Datos del estudio y duración: Reclutamiento Abril 2000 a Abril de 2005, seguidos por 24 meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: Diaria de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol bajo observación directa de un trabajador de salud durante los primeros 2 meses DOTS. Se auto administraron isoniazida y etambutol diariamente durante siguientes seis meses.</p>
Participantes	<p>887 Aleatorizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres, 18 a 65 años, Karnofsky ≥ 40, no haber recibido tto anti TB por más de 4 semanas en el año previo.</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1: Oral diaria de micronutrientes: (5000 UI de retinol, 20mg de Vit B1, 20mg de Vit B2, 25mg de Vit B6, 100mg de niacina, 50ug de Vit b12, 500mg Vit c, 200mg Vit E, 0,8 mg ácido fólico y 100ug selenio) por 24 meses.</p> <p>Grupo 2: Placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ● Cultivo negativo al 1 mes.

	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad durante los últimos 24 meses de seguimiento. • Estado nutricional: Peso. • Laboratorios: Hemoglobina. <p>No incluidos en esta revisión: CD4-4 y 8, grasa muscular, pliegues cutáneos, albúmina, úlcera genital.</p>
Notas	<p>Ubicación: Dar es Salaam, Tanzania.</p> <p>Ámbito: 5 Clínicas ambulatorias.</p> <p>Financiamiento: Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Departamento de Agricultura.</p>

Tabla de Riesgo de Sesgo		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los sujetos consensuados fueron asignados aleatoriamente en bloques permutados generados por computadora de 20, estratificados por el estado de VIH
Ocultamiento de la asignación. (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Sujetos consensuados fueron asignados aleatoriamente en bloques permutados generados por computadora de 20.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Todo el personal clínico e investigador desconocía la asignación del tratamiento de los sujetos, las tabletas eran indistinguibles en tamaño color y sabor, -- bajo.
Cegamiento de los	Bajo riesgo	Todo el personal clínico e investigador desconocía la

evaluadores del resultado (sesgo de detección)		asignación del tratamiento de los sujetos, as tabletas eran indistinguibles en tamaño color y sabor
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Presentan todos los datos
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Presentan todos los datos
Otros sesgos	Bajo riesgo	Ninguno de los patrocinadores del estudio tuvo papel en el diseño del estudio, Recopilación de datos, análisis de datos, interpretación de datos o redacción del informe.

Wejse 2009	
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado placebo controlado doble ciego.</p> <p>Datos del estudio y duración: Reclutamiento Noviembre 2003 a Diciembre de 2005, seguidos por 12 meses.</p> <p>Tratamiento Antituberculoso: 2 meses observado con etambutol, isoniazida, rifampicina y pirazinamida seguido de seis meses de isoniazida y etambutol por paciente dos veces al mes.</p>
Participantes	<p>367 Aleatorizados.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres >15años, Diagnóstico de tuberculosis mediante esputo (microscopía de baciloscopia, ausencia de</p>

	cultivo) o por criterios clínicos de la OMS.
Intervenciones	Grupo 1: Tres dosis Oral 100.000 IU de cholecalciferol. Al momento de la inclusión, 5 y 8 meses. Grupo 2: Placebo, vegetable oil.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Estado nutricional: IMC, peso 8 meses. • Mortalidad a los 12 meses. • Conversión de esputo al inicio, 2, 4 y seis semanas; 2 y 5 meses. <p>No incluidos en esta revisión: Cambios CD4, Linfocitos T, Tb Score.</p>
Notas	<p>Localización: Guinea-Bissau.</p> <p>Ámbito: 3 centros de salud y un hospital de tuberculosis en un área de vigilancia demográfica.</p> <p>Financiamiento: No informan.</p>

<i>Tabla De Riesgo De Sesgo</i>		
Sesgo	Evaluación	Soporte para la evaluación
Generación la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La secuencia de asignación aleatoria fue generada por ordenador; una lista de números de estudio continuo con una asignación aleatoria al tratamiento 1 o 2. Los números de estudio fueron consecutivos y dados a los pacientes por el asistente de campo en la inclusión y los pacientes se registraron en un libro con números de estudio prescritos y números de secuencia de asignación 1 o 2.
Ocultamiento de la	Bajo riesgo	La medicina del estudio se proporcionó en recipientes

asignación. (sesgo de selección)		idénticos etiquetados como lote 204 (asignación número 1) o lote 205 (asignación número 2). Un médico dio la información del ensayo, obtuvo el consentimiento del paciente y realizó el examen clínico; Una enfermera administró la medicina del estudio según el número de secuencia.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Los pacientes, personal y los investigadores que evaluaron el resultado fueron cegados. La medicina experimental estaba disponible en dos lotes y por razones logísticas no se ocultaba si un paciente estaba en el lote 1 o el lote 2 durante el ensayo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Los pacientes, personal y los investigadores que evaluaron el resultado fueron cegados. La medicina experimental estaba disponible en dos lotes y por razones logísticas no se ocultaba si un paciente estaba en el lote 1 o el lote 2 durante el ensayo. El código de asignación al azar fue roto por el investigador principal en diciembre de 2006 al completar el análisis de datos
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Hubo pérdidas durante el estudio pero se trabajó con los datos hasta que estuvieron aportando y las pérdidas fueron similares en ambos grupos.
Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Muestra solo grafico de conversión de esputo
Otros sesgos	Bajo riesgo	No se observa más criterios de riesgo de sesgo.

Tabla 10. Características de los estudios excluidos

Estudio		Razón de exclusión
Fox	1969	No enfermedad de interés
Friis	2006	Ensayo clínico Factorial
Gwinup	1981	No resultados de interés
Hanekon	1999	No resultados de interés
Isanaka	2012	No ensayo clínico aleatorizado
Jones	2014	No resultados de interés
Kawai	2013	No resultados de interés
Lodha	2013	No resultados de interés
Lodha	2014	Ensayo clínico Factorial
Mamun	2007	No resultados de interés
Mily	2015	Ensayo clínico Factorial
Mirsaiedi	2005	No ensayo clínico aleatorizado
Ralph	2013	Ensayo clínico Factorial
Range	2005	Ensayo clínico Factorial
Rao	2012	No ensayo clínico aleatorizado
Reed	2011	No ensayo clínico aleatorizado
Salahuddin	2013	Intervención Intramuscular
Srivastava	2011	No resultados de interés
Visser	2010	Comparación con intervención activa

Ziegler	2014	No ensayo clínico aleatorizado
----------------	-------------	--------------------------------

Tabla 11. Estudios pendientes de clasificación

Chandra 2004	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	44 participantes.
Intervenciones	Grupo 1: 3 tabletas 3 veces a la semana de múltiples micronutrientes Grupo 2: placebo
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Test de frotis de esputo positivo a 2, 3, 5 y 6 meses. • Resultados de radiografía de tórax positivos a los 3 y 6 meses.
Notes	Notas Ubicación: India

Mamun 2014	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Pacientes con tuberculosis con frotis positivo (N =111)
Intervenciones	Grupo 1: Vitamina A (5000 IU día) + zinc (15 mg día) Grupo 2: Placebo
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión de frotis. • Radiología. • Hemoglobina, ESR, PCR.
Notes	Solo se obtuvo el resumen, se envió correo a autor pero no se

	recibió respuesta.
--	--------------------

Tabla 12. Estudios en curso.

Wang 2013	
Nombre del estudio	Rationale and design of a randomized controlled trial of the effect of retinol and vitamin D supplementation on treatment in active pulmonary tuberculosis patients with diabetes
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado.
Participantes	Criterios de inclusión: participantes con tuberculosis pulmonar y diabetes, de 18 a 75 años, sin suplemento de vitaminas y minerales 1 mes antes.
Intervenciones	Grupo 1: Vitamina D (400 UI / d). Grupo 2: Vitamina A (2000 UI / d). Grupo 3: Vitamina D (400 UI / d) + vitamina A (2000 UI / d). Grupo 4: Control de Placebo.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de retinol; vitamina D; glucosa alta. • Insulina en ayunas; CD4 +/D8 +. • Proteína quinasa C (PKC); Linfocitos.
Fecha de inicio	20 de octubre de 2012.
Información de contacto	kevin 1971@126.com; Maiguo@public.qd.sd.cn
Notes	China

Tabla 13 Composición de suplementos multi-micronutrientes en adultos

Composición de suplementos multi-micronutrientes en adultos			
Nutriente	DRI para hombres entre 19 a 70 años de edad	Semba R, et al., 2007	Villamor E, et al., 2008
Vitamina A	900 ug (3000 IU)	2400 ug (8000 IU)	1500 µg (5000 IU)
Vitamina B1 (tiamina)	1.2 mg	1.5 mg	20 mg
Vitamina B2 (riboflavina)	1.3 mg	1.7 mg	20 mg
Vitamina B3 (niacina)	16 mg	20 mg	100 mg
Vitamina B6 (pyridoxine)	1.3 mg	2 mg	25 mg
Vitamina B9 (ácido fólico)	400 µg	400 µg	800 µg
Vitamina B12	2.4 µg	6 µg	50 µg
Vitamina C	90 mg	500 mg	500 mg
Calcio	1.000mg	x	x
Vitamina D	5 µg	10 µg (400 IU)	x
Vitamina E	15 mg	133 mg (200 IU)	200 mg
Selenio	55 µg	65 µg	100 µg
Zinc	11 mg	10 mg	x
Yodo	150 µg	175 µg	x

Abreviaturas: DRI = Ingesta dietética de referencia; UI = unidad internacional.

Estándares Tomados de: Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements, disponible en

<https://www.nap.edu/download/11537>

ANEXOS

Anexo 1. Herramienta utilizada para recolección de datos e información de artículos seleccionados en full texto

Participantes							Intervenciones (I)								
# Total	Ámbito	Criterios Diagnósticos	Edad	Sexo	País	Comorbilidad	# grupos de I.	I. Control	I. específica	Subgrupo de Micronutrientes	Dosis	Frecuencia	Vía	Duración	Toma de muestras de esputo

Desenlaces (Definidos) datos basales																			
Desenlace	Resultado Primario	Resultado Secundario	# ptes C	# ptes I	# ptes I2	# ptes I3	# ptes I4	Nota	Subgrupos	# VIH	Valor inicial I1	Valor inicial I2	Valor inicial I3	Valor inicial I4	Valor inicial C1	Valor inicial C2	Perdidas durante seguimiento	Muertos	Desviados excluidos

Desenlaces (Definidos) datos pos intervención																	
Unidad de Medición I1	Unidad de Medición I2	Unidad de Medición I3	Unidad de Medición C1	Unidad de Medición C2	# de Eventos	# Eventos I1	# Eventos I2	# Eventos I3	# Eventos I4	# Eventos C	Media, DS	OR DR RR	IC95% /se. p- I-C	IC95% /se p-C	IC95% /se p-I1	IC95% /se. p-I3	IC95% /se. p-I4

Siglas

• P: valor de p	• I: intervención 1, 2, 3 y 4.
• C: control 1 y 2	• PCTES: pacientes
• DS: desviación estándar	• SE: error estándar

Agradecimientos

Agradezco a Dios por estar en viva y permitir culminar otro triunfo más junto a todas las personas que rodearon este trabajo.

A mi familia en especial a mi abuelo por inculcar desde temprana edad las ganas de salir adelante y contribuir con conocimientos a la sociedad.

A la universidad por sus enseñanzas y colaboración en el camino de la maestría.

Se agradece a los Doctores Lovett Lawson y Tom D. Thacher por facilitar la base de datos completa de su importante estudio.

Referencias

1. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Td S. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011;2016(11):no pagination. Available from: <http://as.wiley.com/WileyCDA/Brand/id-6.html%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=610969416>
2. García-Perdomo HA. Evidence synthesis and meta-analysis: A practical approach. *Int J Urol Nurs*. 2016;10(1):30–6.
3. Lewandowski CM, Co-investigator N, Lewandowski CM. WHO Global tuberculosis report 2015. *Eff Br mindfulness Interv acute pain Exp An Exam Individ Differ*. 2015;1:1689–99.
4. Arthur JR, McKenzie RC BG. Selenium in the immune system. *J Nutr* [Internet]. 2003;133(5 Suppl 1):1452S–6S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730441>
5. Van Lettow M, Kumwenda JJ, Harries AD, Whalen CC, Taha TE, Kumwenda N, et al. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(2):211–7.
6. Dodor E. Evaluation of nutritional status of new tuberculosis patients at the effiakwanta regional hospital. *Ghana Med J*. 2008;42(1):22–8.
7. Ramakrishnan C V, Rajendran K, Jacob PG, Fox W, Radhakrishna S. The role of

- diet in the treatment of pulmonary tuberculosis. An evaluation in a controlled chemotherapy study in home and sanatorium patients in South India. *Bull World Health Organ*. 1961;25(1):339–59.
8. Semba RD, Darnton-Hill I, De Pee S. Addressing tuberculosis in the context of malnutrition and HIV coinfection. *Food Nutr Bull*. 2010;31(4).
 9. van Lettow M, Harries AD, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Clark TD, Taha TE, et al. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2004;4(1):61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=544350&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 10. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani a, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*. 2000;355(9204):618–21.
 11. Head R. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. *Rev Panam Salud Pública*. 1999;6(2):146–7.
 12. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: Evidence from studies in humans and experimental animals. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004. p. 286–98.
 13. World Health Organization. WHO Guideline: Nutritional care and support for patient with tuberculosis. *World Heal Organ* (2013) WHO Guidel Nutr care Support patient with Tuberc 9 <http://doi.org/ISBN 978 92 4 150641 0>. 2013;9.

14. WHO. WHO Global tuberculosis report 2016 [Internet]. World Health Organization Press. 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
15. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people beSinclair, D., Abba, K., Grobler, L., & Sudarsanam, T. D. (2011). Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006086; PMID: 1884370. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011;(11). Available from: 22071828
16. Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud. Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud. Rev Sanid Hig Publica (Madr) [Internet]. 1987;1:129. Available from: <http://amro.who.int/Spanish/AD/SDE/HS/OttawaCharterSp.pdf>
17. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. Annu Rev Nutr [Internet]. 2001;21:167–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375434>
18. FAO, WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. World Heal Organ [Internet]. 2004;1–20. Available from: www.who.org
19. Metcalfe N. A study of tuberculosis, malnutrition and gender in Sri Lanka. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005;99(2):115–9.
20. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). Hague Tuberc Coalit Tech Assist [Internet]. 2006;60. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/standards-tb-care-2014/en/>
21. schluger NW WN. The Host Immune Response to Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:679–91.
22. Harries a D, Dye C. Tuberculosis. Ann Trop Med Parasitol. 2006;100(5–6):415–31.

23. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FWJ, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(4):245–52.
24. WHO, The World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4Th Ed [Internet]. 2010;160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138741/#ch2.s3>
25. Zumla A, Malon P, Henderson J, Grange JM. Impact of HIV infection on tuberculosis. *Postgrad Med J* [Internet]. 2000;76(895):259–68. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1741590&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Howson CR. HELIOTHERAPY IN PULMONARY TUBERCULOSIS—ITS POSSIBILITIES AND DANGERS. *Cal West Med.* 1928;29(1):25–30.
27. Al. TE et. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: A systematic review. *PLoS One.* 2011;6:e17601.
28. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. *Chem Biodivers* [Internet]. 2011;WHO/HTM/TB(Geneva, World Health Organization, 2010):258. Available from: http://libdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.316.pdf
29. Podewils LJ, Holtz T, Riekstina V, Skripconoka V, Zarovska E, Kirvelaite G, et al. Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients. *Epidemiol Infect.* 2011;139(1):113–20.
30. Hanrahan CF, Golub JE, Mohapi L, Tshabangu N, Modisenyane T, Chaisson RE, et

- al. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS* [Internet]. 2010;24(10):1501–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3063388&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant a D, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-q-infeted patients with tuberculosis in Abidjan, C“te d’Ivoire: a randomise controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1469–75.
 32. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: A prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Heal*. 2013;18(7):822–9.
 33. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): A prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):563–71.
 34. Fox G, Nhung N, Anh N, Hoa N, Lieu P, Ngoc Anh L, Loi N, Cuong P B. Estimating the recurrence rate of tuberculosis and mortality among smear positive patients treated by the national tuberculosis program in Vietnam FOX. *Respirology* [Internet]. 2016;21:21–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.12754>
 35. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *The New England journal of medicine*. 2012. 348-361 p.

36. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004. p. 392–402.
37. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: Meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):191–203.
38. Fawzi WW, Msamanga GI, Hunter D, Renjifo B, Antelman G, Bang H, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. *AIDS*. 2002;16(14):1935–44.
39. Fawzi WWW, Msamanga GIG, Wei R, Spiegelman D, Antelman G, Villamor E, et al. Effect of providing vitamin supplements to human immunodeficiency virus-infected, lactating mothers on the child's morbidity and CD4+ cell counts. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;36(8):1053–62. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/36/8/1053.full%5Cnhttp://cid.oxfordjournals.org/content/36/8/1053.short>
40. Kumar RA, Vaze MB, Chandra NR, Vijayan M, Muniyappa K. Functional characterization of the precursor and spliced forms of RecA protein of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*. 1996;35(6):1793–802.
41. Khan A, Sterling TR, Reves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):344–8.
42. Krapp F, Veliz JC, Cornejo E, Gotuzzo E, Seas C. Bodyweight gain to predict

- treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(10):1153–9.
43. Ramakrishnan K, Shenbagarathai R, Kavitha K, Uma a, Balasubramaniam R, Thirumalaikolundusubramanian P. Serum zinc and albumin levels in pulmonary tuberculosis patients with and without HIV. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2008;61:202–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503169>
 44. Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM. L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends in Microbiology*. 2008. p. 336–44.
 45. Kassu A, Yabutani T, Mahmud ZH, Mohammad A, Nguyen N, Huong BT, et al. Alterations in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2006;60(5):580–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340948>
 46. Price P, Haddow LJ, Affandi J, Agarwal U, Easterbrook PJ, Elliott J, et al. Short Communication: Plasma Levels of Vitamin D in HIV Patients Initiating Antiretroviral Therapy Do Not Predict Immune Restoration Disease Associated with *Mycobacterium tuberculosis*. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. Mary Ann Liebert, Inc., publishers; 2012 Jan 26;28(10):1216–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2011.0272>
 47. Chandra RK. Interactions between early nutrition and the immune system. *Ciba Found Symp* [Internet]. 1991;156:77–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1855417
 48. Rwangabwoba JM, Fischman H, Semba RD. Serum vitamin A levels during

- tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 1998;2(9):771–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9755933>
49. F. M, T. S, M. W, M. K. Measurement of zinc, copper, manganese, and iron concentrations in hair of pituitary dwarfism patients using flameless atomic absorption spectrophotometry. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2002;85(2):127–36. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34203139%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1385/BTER:85:2:127>
 50. Pakasi TA, Karyadi E, Wibowo Y, Simanjuntak Y, Suratih NMD, Salean M, et al. Vitamin A deficiency and other factors associated with severe tuberculosis in Timor and Rote Islands, East Nusa Tenggara Province, Indonesia. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2009;63(9):1130–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471295>
 51. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, Assadi Y, Ghaemmagami J, Pourmogaddam M. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*. 2008;13(2):294–8.
 52. Kemp JR, Mann G, Simwaka BN, Salaniponi FML, Squire SB. Can Malawi's poor afford free tuberculosis services? Patient and household costs associated with a tuberculosis diagnosis in Lilongwe. *Bull World Health Organ*. 2007;85(8):580–5.
 53. Thurnham DI, Northrop-Clewes C a, McCullough FS, Das BS, Lunn PG. Innate immunity, gut integrity, and vitamin A in Gambian and Indian infants. *J Infect Dis*. 2000;182 Suppl:S23–8.

54. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2007. p. 301–23.
55. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998.
56. Lawson L. Improving the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Resource Constrained setting and the Role of Micronutrients in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Abuja , Nigeria. 2005.
57. Piva SGN, Costa MDN, Barreto FR, Pereira SM. Prevalence of nutritional deficiency in patients with pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):476–83.
58. Hawley KL, Roberto CA, Bragg MA, Liu PJ, Schwartz MB, Brownell KD. The science on front-of-package food labels. *Public Health Nutr* [Internet]. 2013;16(3):430–9. Available from: http://journals.cambridge.org.ezp1.lib.umn.edu/abstract_S1368980012000754
59. Cegielski JP MD. Tuberculosis: nutritional management. In: *Encyclopedia of human nutrition*. 3rd ed. Oxford: AcademicPress; 2013. p. 293–8.
60. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009;7(12):845–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4144869&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Nnoaham KE CA. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37:113–9.

62. Bott R. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc [Internet]. Igarss 2014. 2001. 1-5 p. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/10026>
63. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(6):624–8.
64. Tobergte D CS. Nutrition and tuberculosis: a review of the literature and considerations for TB control programs. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
65. MacAllan DC. Malnutrition in tuberculosis. In: *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1999. p. 153–7.
66. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 2009;58(RR-11):1–166. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730409>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730409>
67. Guerrant RL, Lima AA, Davidson F. Micronutrients and Infection: Interactions and Implications with Enteric and other Infections and Future Priorities. *J Infect Dis*. 2000;182(Suppl 1):134–8.
68. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr*. 2000;130(April):2953–8.

69. Shan J, Iang JH, E XZ, Hao HL. The Effect of Multiple Micronutrient Supplementation on Mortality and Morbidity of HIV-Infected Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2012;58:105–12.
70. Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional Status of Adult Patients with Pulmonary Tuberculosis in Rural Central India and Its Association with Mortality. Noymer A, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2013 Oct 24 [cited 2017 Oct 9];8(10):e77979. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0077979>
71. Range N, Chagalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *Br J Nutr*. 2006;95(4):762–70.
72. Benn CS FH& WC. Should micronutrient supplementation be integrated into the case management of tuberculosis? *J Infect Dis*. 2008;197:1487–1489.
73. Semba RD, Kumwenda J, Zijlstra E, Ricks MO, Van Lettow M, Whalen C, et al. Micronutrient supplements and mortality of HIV-infected adults with pulmonary TB: A controlled clinical trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):854–9.
74. Irlam JH, Visser MME, Rollins NN SN. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12).
75. Kupka R, Fawzi W. Zinc nutrition and HIV infection. *Nutr Rev* [Internet]. 2002;60(3):69–79. Available from: <https://doi.org/10.1301/00296640260042739>
76. Goebel FD. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)--another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. *Infection* [Internet].

- 2005;33(1):43–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750761>
77. Morcos MM, Gabr AA, Samual S, Kamel M, Baz ME, BeshryME et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm.* 1998;5:157–64.
 78. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9761):242–50.
 79. Moraes ML De, Maria D, Ramalho DP, Delogo KN, Fernandes P, Miranda C, et al. Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antituberculosis treatment. 2014;40(August 2013):269–78.
 80. Irlam James H, Visser Marianne ME, Rollins Nigel N, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003650.pub3/abstract>
 81. West KP, Katz J, LeClerq SC, Pradhan EK, Tielsch JM, Sommer A, et al. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet.* 1991;338(8759):67–71.
 82. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, Kapiga S, Villamor E, et al. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med.* 2004;351(1):23–32.
 83. Karyadi E, West CE, SchultinkW, Nelwan RH, Gross R, Amin Z et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons

- with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 2002;4:720–7.
84. Lawson L, Thacher TD, YassinMA, Onuoha NA, Usman A, Emenyonu NE et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Trop Int Heal.* 2010;12:1481–90.
 85. Pakasi TA, Karyadi E, Suratih NMD, Salean M, Darmawidjaja N, Bor H et al. Zinc and vitamin A supplementation fails to reduce sputum conversion time in severely malnourished pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *Nutr J.* 2010;1:41.
 86. Visser ME, Grewal HMS, Swart EC, Dhansay M a, Walzl G, Swanevelder S, et al. The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis : a randomized controlled trial 1 – 3. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:93–100.
 87. Armijos RX, WeigelMM, Chacon R, Flores L C. Adjunctive micronutrient supplementation for pulmonary tuberculosis. *Salud Publica deMexico.* 2010;3:185–9.
 88. Jingyan X, Liyun S, Lifang Z, Feng X. Impact of vitamin D supplementation on the outcome of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(17):3127–34.
 89. Nursyam EW, Amin Z RC. The eff ect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones.* 2006;38:3–5.
 90. Comité de experto de la OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría [Internet]. OMS, Serie de Informes Técnicos. 1993. p. 521. Available

from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854_spa.pdf?ua=1

91. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):149–55.
92. Range N. f, Andersen ÅB. g, Magnussen P. h, Mugomela A. i, Friis H. j. The effect of micronutrient supplementation on treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: A randomized controlled trial in Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2005;10(9):826–32. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-24744437528&partnerID=40&md5=0a626ef112f23e52b99d297038eb546a>
93. PrayGod G, Range N, Faurholt-Jepsen D, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Daily multi-micronutrient supplementation during tuberculosis treatment increases weight and grip strength among HIV-uninfected but not HIV-infected patients in Mwanza, Tanzania. *J Nutr* [Internet]. 2011;141(4):685–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346105>
94. HanekomWA, Potgeiter S, Hughes EJ, Malan H, Kessow G HG. Vitamin A status and therapy in childhood pulmonary tuberculosis. *J Pediatr*. 1997;6:925–7.
95. Lodha R, Mukherjee A, Singh V, Singh S, Friis H, Faurholt-Jepsen D, et al. Effect of micronutrient supplementation on treatment outcomes in children with intrathoracic tuberculosis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2016 Jan 25];100(5):1287–97. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/cgi/content/long/100/5/1287>
96. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Molbak K, Ulvik RJ, et al. Effect of routine

- zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomised controlled trial in an urban slum. *Br Med J*. 2002;324(7350):1358–61.
97. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, Aguirre L, Saa B, Torres M, et al. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Ecuadorian children. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:42–6.
 98. Halsted J, Smith JC. PLASMA-ZINC IN HEALTH AND DISEASE. *Lancet*. 1970;295(7642):322–4.
 99. Hugh Salamon^{#*}, Natalie Bruiners^{#†}, Karim Lakehal^{#†},², Lanbo Shi[†], Janani Ravi[†] KD, Yamaguchi^{*}, Richard Pine[†], ³ and MLG. Vitamin D regulates lipid metabolism in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Soins*. 1978;23(17):3–5, 8.
 100. Mehta S, Mugusi FM, Bosch RJ, Aboud S, Chatterjee A, Finkelstein JL, et al. A randomized trial of multivitamin supplementation in children with tuberculosis in Tanzania. *Nutr J* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;10(1):120. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-82955188088&partnerID=tZOtx3y1>
 101. Meseguer Guaita F. Lectura crítica de un Metaanálisis y de una revisión sistemática. *Ebandolier*. 2007;297–578.
 102. Ferreira González I, Urrútia G A-CP. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Española Cardiol*. 2011;8:688–696.
 103. Higgins J GS. Cochrane handbook for [Www.cochranehandbook.](http://www.cochranehandbook.org), reviews of interventions version 5.1.0. 2011; Available from: [www.cochranehandbook.%0Dorg](http://www.cochranehandbook.org)
 104. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of

- clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA. 1992 Jul;268(2):240–8.
105. Oxman AD GG. The science of reviewing research. Ann N Y Acad Sci. 1993;125–33, 133–4.
 106. G G. Primary, secondary and meta-analysis of research. Educ Res. 1976;5:3–8.
 107. S HJG. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.
 108. Daley P, Jagannathan V, John KR, Sarojini J, Latha A, Vieth R, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2015;15:528–34.
 109. Ibrahim A.M. Ginawi, Mohammed Q. Ahmed IAAMA-H. EFFECT OF ZINC AND VITAMIN A SUPPLEMENTATION ALONG WITH INTER- TUBERCULAR TREATMENT IN PULMONARY TUBERCULOSIS IN NORTH INDIAN PATIENTS. Int J Pharm Sci Res. 2013;4(9):3426–31.
 110. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RHH, Gross R, Amin Z, et al. A double-blind , placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia : effects on clinical response and nutritional status 1 – 3. Am J Clin Nutr. 2002;75:720–7.
 111. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Tripathy PR, Panda S, Modi KD. Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2011;5(2):85–9.
 112. Lawson L, Thacher TD, Yassin MA, Onuoha NA, Usman A, Emenyonu NE, et al.

- Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Heal*. 2010;15(12):1481–90.
113. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones*. 2006;38(1):3–5.
 114. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi AR, Mahboob SA, Assadi Y. Vitamin E-Selenium Supplement and Clinical Responses of Active Pulmonary Tuberculosis. 2006;5:49–55.
 115. Kr Singh A, Gogoi JB, Pant NC, Mittal P, Juyal V, Mukherjee S. A study on the role of vitamins and minerals supplementation in the treatment of tuberculosis. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2013;4(2):26–30.
 116. Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley KA, Shenvi N, et al. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015;102(5):1059–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399865>5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4625591>
 117. Villamor E, Mugusi F, Urassa W, Bosch RJ, Saathoff E, Matsumoto K, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* [Internet]. 2008;197(11):1499–505. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/197/11/1499.full.pdf>
 118. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: A double-blind, randomized, placebo-

- controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):843–50.
119. Al Mamun SMA. Effects and rationale of micronutrients supplementation in the treatment of smear positive pulmonary tuberculosis patients. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2014;145(3):134A–134A. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=jlh&AN=2012512070&site=ehost-live>
 120. Visser ME, Grewal HMS, Swart EC, Dhansay M a, Walzl G, Swanevelder S, et al. The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis : a randomized controlled trial 1 – 3. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(7):93–100.
 121. Mily A, Rekha RS, Kamal SMM, Arifuzzaman ASM, Rahim Z, Khan L, et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and Vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(9):1–25.
 122. Ralph AP, Waramori G, Pontororing GJ, Kenangalem E, Wiguna A, Tjitra E, et al. L-arginine and Vitamin D Adjunctive Therapies in Pulmonary Tuberculosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS One*. 2013;8(8):e70032.
 123. SM AM. No Title. *Eur Respir J*. 2007;30(Suppl 51):200s.
 124. Jones J, Frediani J, Tukvadze N, Kipiani M, Sanikidze E, Hebbar G, Booth S, Blumberg H, Tangpricha V ZT. Retinol and tocopherol status in pulmonary tuberculosis patients in the country of Georgia. In San Diego, CA United States; 2014. p. 1 SUPPL.
 125. Kawai K, Meydani SN, Urassa W, Wu D, Mugusi FM, Saathoff E, et al. Micronutrient supplementation and T cell-mediated immune responses in patients

- with tuberculosis in Tanzania. *Epidemiol Infect.* 2014;142(7):1505–9.
126. Gwinup G, Randazzo G EA. The influence of vitamin D intake on serum calcium in tuberculosis Grant. *Acta Endocrinol* [Internet]. 1981;57(673):114–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7339600>
 127. Lodha R, Mukherjee A, Saini D, Saini S, Singh V, Singh S, et al. Role of the QuantiFERON®-TB Gold in-Tube test in the diagnosis of intrathoracic childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(11):1383–8.
 128. Srivastava GN, Chaudhry S, Kumar H SS. Vitamin-D supplementation in patients with new smear positive pulmonary tuberculosis (PTB) with reference to sputum conversion [Abstract]. In 2011.
 129. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonar. *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC Infectious Diseases*; 2013;13(1):22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3556334&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 130. Isanaka S, Aboud S, Mugusi F, Bosch RJ, Willett WC, Spiegelman D, et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS One.* 2012;7(5).
 131. J R. Does the addition of high-dose vitamin D3 reduce the period of time required for the treatment of pulmonary tuberculosis?. *Thorax.* 2011;66(12):1042.
 132. Mirsaeidi M, Mohammadiam S, Rahimi AO, Baghdadchi J, Mansouri SD,

- Shaghaseempour S VA. Evaluation of vitamin A, E and C supplement therapy on immunologic profiles of pulmonary tuberculosis patients [Abstract]. *Eur Respir J*. 2005;26:SUPPL 49.
133. Hanekom WA, Hussey GD, Hughes EJ, Potgieter S, Yogev R, Check IJ. Plasma-soluble CD30 in childhood tuberculosis: effects of disease severity, nutritional status, and vitamin A therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* [Internet]. 1999;6(2):204–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=95688&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 134. Rao N, Hasan Z, Ali F MF. Supplementary cholecalciferol in recovery from pulmonary tuberculosis. In: *European respiratory journal*. 2012.
 135. Fox Wallace, Robinson D K, Tall Ruth, Kent P W MD. A study of acute intolerance to ethionamide, including a comparison with prothionamide, and of the influence of a vitamin B-complex additive in prophylaxis. *Tubercle*. 1969;50:125–43.
 136. Chandra RK. Nutrient supplementation as adjunct therapy in pulmonary tuberculosis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004;74(2):144–6.
 137. Wu Y-J, Yang X, Wang X-X, Qiu M-T, You Y-Z, Zhang Z-X, et al. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of tuberculosis: a meta-analysis of 15 studies. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(6):e66944. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3692555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 138. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la

- tuberculosis. *Arch Bronconeumol* [Internet]. Elsevier; 2010 May 1 [cited 2017 Aug 11];46(5):255–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289610000785>
139. Doherty CP, Sarkar MA, Shakur MS, Ling SC, Elton RA, Cutting WA. Zinc and rehabilitation from severe protein-energy malnutrition: higher-dose regimens are associated with increased mortality. *Am J Clin Nutr* [Internet]. American Society for Nutrition; 1998 Sep 1 [cited 2017 Aug 12];68(3):742–8. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/cgi/content/short/68/3/742>
 140. Crowle AJ, Ross EJ. Inhibition by retinoic acid of multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun*. 1989;57(3):840–4.
 141. Wood KJ, Sawitzki B. Interferon gamma: a crucial role in the function of induced regulatory T cells in vivo. *Trends Immunol*. 2006;27(4):183–7.
 142. Chytil F. The lungs and vitamin A. *Am J Physiol*. 1992;262(5):L517–27.
 143. Taylor CG, Bray TM. Effect of hyperoxia on oxygen free radical defense enzymes in the lung of zinc-deficient rats. *J Nutr*. 1991;121:460–6.
 144. Pant, K; Biswas, SK; Chawla, R; Shah AS. Zinc in active pulmonary tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1987;29(3):144–9.
 145. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–3.
 146. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD. The Cochrane Collaboration 's tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2011;1–9.

